

*Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Ocker
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg*



**Überlebenszeitanalyse bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom
- Meta-Analysen klinischer Studien zur Chemotherapie -**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
(Dr. med.)
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Eva Luise Schmutz aus Heilbronn-Neckargartach
Marburg 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
22.11.2012

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund
Referent: Priv.-Doz. Dr. Helmut Sitter
Korreferent: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	1
1.1.1	Inzidenz	1
1.1.2	Geschlechterverteilung	1
1.2	Ätiologie	2
1.2.1	Tabakrauchinhalation	3
1.2.2	Berufliche und umweltbedingte Exposition von Kanzerogenen	4
1.2.3	Genetische Disposition	4
1.2.4	Chronische entzündliche Lungenerkrankungen und Vernar- bung der Lunge	5
1.3	Histologie	5
1.4	Symptome	5
1.5	Diagnostik	6
1.6	Staging und Klassifizierung	7
1.7	Screening	8
1.8	Therapie	9
1.8.1	Behandlungsempfehlungen des SCLC nach der aktuellen S3-Leitlinie [69]	9
1.8.2	Behandlungsempfehlungen des NSCLC nach der aktuellen S3-Leitlinie [69]	10
2	Ziele	11
3	Methoden	12
3.1	Suchstrategie	12
3.2	Qualitätsbewertung der Studien	13
3.3	Statistische Auswertung	17
3.3.1	Hazard Ratio (HR)	17
3.3.2	Durchführung der Meta-Analysen	18
3.3.3	Berechnung der Meta-Analysen	21
4	Ergebnisse	23
4.1	Neoadjuvante Chemotherapie	23
4.1.1	Literaturrecherche zu neoadjuvanter Chemotherapie	23

4.1.2	Bewertung der Studien zu neoadjuvanter Chemotherapie	23
4.1.3	Ergebnisse der Meta-Analyse und Beschreibung der eingeschlossenen Studien	24
4.2	Adjuvante Chemotherapie	30
4.2.1	Literaturrecherche zu adjuvanter Chemotherapie	30
4.2.2	Bewertung der Studien zu adjuvanter Chemotherapie	30
4.2.3	Ergebnisse der Meta-Analyse und Beschreibung der eingeschlossenen Studien	31
4.3	Gemcitabin kombiniert mit Platin gegenüber anderen Chemotherapiekombinationen	48
4.3.1	Literaturrecherche	48
4.3.2	Bewertung der Studien	49
4.3.3	Ergebnisse der Meta-Analyse und Beschreibung der eingeschlossenen Studien	49
4.4	Paclitaxel kombiniert mit Platin gegenüber anderen Chemotherapiekombinationen	64
4.4.1	Literaturrecherche	64
4.4.2	Qualitätsbewertung der Studien	65
4.4.3	Ergebnisse der Meta-Analyse und Beschreibung der eingeschlossenen Studien	65
5	Diskussion	73
5.1	Diskussion der eigenen Meta-Analysen und Vergleich mit anderen Meta-Analysen	73
5.1.1	Meta-Analyse zu neoadjuvanter Chemotherapie	73
5.1.2	Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie	75
5.1.3	Meta-Analyse zu Gemcitabin in Kombination mit Platin	81
5.1.4	Meta-Analyse zu Paclitaxel in Kombination mit Platin	83
5.2	Potentielle Limitationen dieser Arbeit	84
6	Zusammenfassung	89
7	Abstract	91
	Literaturverzeichnis	93
	Abbildungsverzeichnis	124
	Tabellenverzeichnis	128
	Abkürzungsverzeichnis	129

Anhang	132
A.1 Studiensuche	132
A.1.1 neoadjuvante Chemotherapie	132
A.1.2 adjuvante Chemotherapie:	132
A.1.3 Gemcitabin und Platin:	133
A.1.4 Paclitaxel und Platin:	133
A.2 Tabellen	134
A.2.1 neoadjuvante Chemotherapie	134
A.2.2 adjuvante Chemotherapie	139
A.2.3 Gemcitabin und Platin	149
A.2.4 Paclitaxel und Platin	161
A.3 Graphiken	170
 Tabellarischer Lebenslauf	 183
 Verzeichnis der akademischen Lehrer	 185
 Danksagung	 186
 Ehrenwörtliche Erklärung	 187

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Auch 140 Jahre nach der Erstbeschreibung von Langhans in Marburg [49], zählt das Bronchialkarzinom zu den Malignomen mit vergleichsweise schlechter Prognose. Seitdem haben sich Diagnostik und Therapie grundlegend gewandelt. Trotzdem hat das Lungenkarzinom in Deutschland eine 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 13 und 19% [154]. Damals noch eine Rarität, galt es 2008 sowohl in Deutschland als auch weltweit als die häufigste Krebstodesursache [61]. Allein in Deutschland starben 2009 über 42000 Menschen an einem Lungenkarzinom. Nach dem statistischen Bundesamt Deutschland war es 2005 die vierthäufigste Todesursache [182]. Weltweit wurde die Zahl ein Jahr zuvor auf fast 1,4 Millionen [61] Menschen geschätzt.

1.1.1 Inzidenz

Im Jahr 2008 gab es weltweit über 1,61 Millionen Neuerkrankungen [61] mit einer Inzidenz von 48/100.000 (ASR) [61]. Deutschland blieb mit einer insgesamten Inzidenzrate von 28/100.000 (ASR) (42,4/100.000 (ASR) bei Männern und 16,4/100.000 (ASR) bei Frauen) deutlich darunter [61]. Ebenso im Vergleich zu den USA mit 42,1/100.000 (ASR).

1.1.2 Geschlechterverteilung

Hierzulande lag die Verteilung von Männern und Frauen im Jahr 2008 bei 3:1. Seit fast 50 Jahren steht das Lungenkarzinom in Deutschland bei Männern an erster Stelle der Krebstodesursachen [10]. Erfreulicherweise ist unter den Männern seit den späten 90er Jahren eine abnehmende Tendenz zu verzeichnen. Bei Frauen ist jedoch eine stete Zunahme zu beobachten, wie in Abbildung 1.1 deutlich zu

erkennen ist. So steht das Lungenkarzinom seit 2004 bei Frauen an zweiter Stelle der Krebstodesursachen in Deutschland [10]. Nur Brustkrebs ist aktuell die häufigere Ursache [10], siehe Abbildung 1.1.

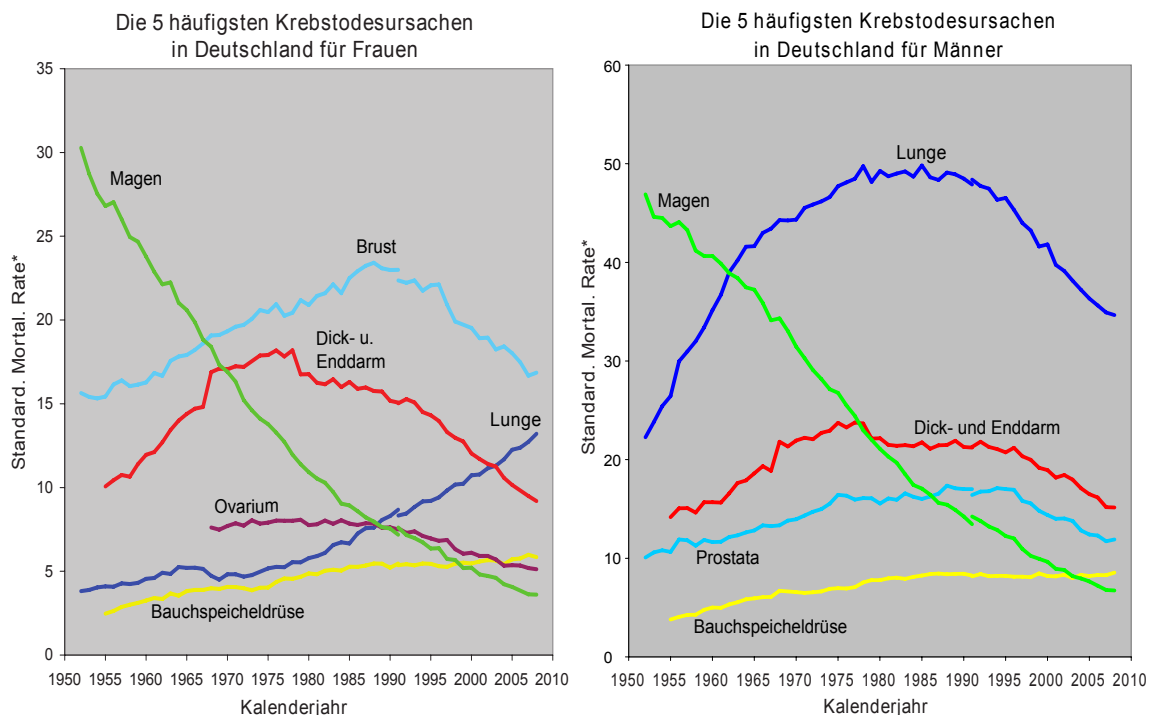


Abbildung 1.1: nach „Die 5 häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland für Frauen und Männer“, DKFZ Heidelberg, 2007 [10] (Anmerkung: in der Graphik der Frauen sind im Original sechs Karzinome angegeben)

1.2 Ätiologie

Wie bei vielen Erkrankungen, wird von einer multifaktoriellen Genese aus externen und internen (genetischen) Faktoren ausgegangen. Über 85% der Bronchialkarzinome werden in Europa auf Tabakrauchinhalation zurückgeführt [123]. Berufliche Exposition mit kanzerogenen Stoffen spielen mit ca. 5% eine untergeordnete Rolle [101]. Zu den häufigsten Risikofaktoren zählen [9, 106]:

- Tabakrauchinhalation
- polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)
- Asbest
- Arsen

- Chrom
- Nickel
- Vinylchlorid
- radioaktive Stoffe (z.B. Radon, Uran)
- Umweltschadstoffe
- chronische entzündliche Lungenerkrankungen / Vernarbung der Lunge
- genetische Disposition
- iatrogen (Sekundärmalignom der Lunge nach Radiotherapie [118])

1.2.1 Tabakrauchinhalation

Zigarettenrauch enthält, je nach Zusammensetzung, über 20 Substanzen, welche sich in Tierversuchen als kanzerogen erwiesen haben [80]. Von besonderer Bedeutung sind polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK). Ein Beispiel ist der PAK Benzo(a)pyren. Er verursacht Mutationen am p53 Gen [144]. PAK entstehen nicht nur bei der Verbrennung von Zigaretten, sondern allgemein während Verbrennungsprozessen. Als Berufskrankheit anerkannt ist „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo(a)pyren-Jahren $[(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}]$ “ [24]. Die kanzerogene Wirkung des Rauchens ist dosisabhängig. Um das Rauchverhalten zu quantifizieren, werden pack years (py) gemessen. Ein pack year beschreibt das tägliche Rauchen von einem Päckchen Zigaretten (20 Zigaretten) über einen Zeitraum von einem Jahr. Anhand der pack years lässt sich das Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken schätzen. So hat ein 75-jähriger aktiver Raucher mit 40 pack years ein statistisch achtfach erhöhtes Risiko innerhalb der nächsten 10 Jahre an einem Bronchialkarzinom zu erkranken [8]. Seit Ende des 19. Jahrhunderts ist der Frauenanteil unter den Rauchern deutlich angestiegen und die Anzahl der männlichen Raucher hat abgenommen. Derzeit rauchen hierzulande ungefähr 26% der Frauen und 34% der Männer [153].

Es wird zwischen passivem und aktivem Rauchen unterschieden. Passivrauchen erhöht das Risiko zu erkranken in Europa durchschnittlich um das 1,29-fache [188]. Im häuslichen Umfeld wird das Risiko des Passivrauchens für Frauen höher eingeschätzt. Nach einer asiatischen Studie [113] erhöht sich das Risiko dadurch an einem Bronchialkarzinom zu erkranken um das Zweifache.

1.2.2 Berufliche und umweltbedingte Exposition von Kanzerogenen

Die häufigste berufliche Ätiologie ist die Exposition von Asbest. In Kombination mit anderen Risikofaktoren, insbesondere Zigarettenrauch, erhöht sich das Risiko auf einen Wert, der größer als die Summe der einzelnen Risiken ist. In der Literatur wird eine Exposition gegenüber beider Noxen mit einem 53-fachen Risiko und eine alleinige Asbest-Exposition mit einem fünffachen Risiko beziffert [79]. Die Angaben schwanken jedoch deutlich, abhängig von den gerauchten pack years, Menge der Aufnahme an Asbest und dessen molekularer Größe [83]. Bereits 1881 wurde mit dem sogenannten „Schneeberger Lungenkrebs“ eine sehr frühe Diagnose einer Berufskrankheit gestellt [97]. Der „Schneeberger Lungenkrebs“ wird durch die eingeatmeten Zerfallsprodukte des Radons im Uranabbau verursacht.

Umweltschadstoffe, wie Feinstaub, spielen in Deutschland eine untergeordnete Rolle. Von Bedeutung sind sie in Ländern mit fehlendem oder unzureichendem Schutz vor Umwelt- und Luftverschmutzung.

1.2.3 Genetische Disposition

Ein familiär gehäuftes Auftreten von Krebserkrankungen der Lunge wird beobachtet. Sind Vater oder Mutter erkrankt, wird von einem zwei- bis dreifachen Risiko ausgegangen [50].

Zur Metabolisierung von Nikotin und anderen Noxen sind verschiedene Enzyme aktiv. Einige Polymorphismen werden mit dem Auftreten von Malignomen der Lunge im Zusammenhang gebracht, aber bisher ohne statistische Signifikanz [102]. In einer Case-Control-Studie von Nichtrauchern mit und ohne Bronchialkarzinom, zeigte sich bei Erkrankten verminderte Werte der Transkriptionsfaktoren des GPC5-Gens. Bei Patienten mit Adenokarzinom lagen sie nur halb so hoch wie bei gesunden Teilnehmern [115]. Insgesamt lässt die aktuelle Studienlage einen

Zusammenhang vermuten, bedarf aber weiterer Belege.

1.2.4 Chronische entzündliche Lungenerkrankungen und Vernarbung der Lunge

Chronische entzündliche oder abgelaufene Prozesse erhöhen die Bronchialkarzinomrate ebenfalls. In einer erst kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse zeigte sich ein über zweifaches Risiko bei an COPD und Lungenemphysem Erkrankten [21]. Bei chronischer Bronchitis wird das Risiko auf das 1,5-fache geschätzt. Das Risiko durch Tuberkulose an einem Bronchialkarzinom zu erkranken wird hier mit 1,76 angegeben. Andere Studien gehen von einem erheblich höheren Risiko aus. In einer Kohortenstudie aus Taiwan lag die Inzidenz elffach höher als in der Vergleichsgruppe [208]. Fraglich ist ob Behandlungsqualität, Diagnostik und TBC-Subtypen mit Deutschland vergleichbar sind.

1.3 Histologie

Das Bronchialkarzinom wird nach der WHO-Klassifikation in die Kategorien kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Karzinom eingeteilt [193]. In ca. 15-20% der Fälle handelt es sich um ein kleinzelliges Bronchialkarzinom (small-cell lung cancer, SCLC) und in ca. 80-85% um ein nicht-kleinzelliges Karzinom (non small-cell lung cancer, NSCLC). Allerdings wird derzeit eine Ablösung dieser Einteilung durch die genaue Nennung der Histologie diskutiert. Die Gruppe des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms untergliedert sich in:

- Plattenepithelkarzinom (25 - 40% [106])
- Adenokarzinom (ca. 25 - 40% [106])
- Großzelliges Bronchialkarzinom (ca. 10 - 15% [106])

1.4 Symptome

Es sind keine spezifischen Frühsymptome bekannt. Meist treten Symptome erst in fortgeschrittenem Stadium auf. Dadurch ist der Tumor bei Erstdiagnose in über der Hälfte der Fälle fortgeschritten, bei SCLC in über zwei Drittel der Fälle. In ca. 10% der Fälle werden keine Symptome bemerkt. Schnellwachsende Tumore, wie

das kleinzellige Bronchialkarzinom verursachen meist stärkere Beschwerden als beispielsweise das langsamer wachsende Adenokarzinom. Folgende Symptome treten häufig auf:

- Husten, bei bestehendem Husten Veränderung des Hustencharakters
- Dyspnoe
- Hämoptysen (bei Lage / Durchbruch des Karzinoms zum Bronchialbaum)
- Pneumonie (therapieresistent rezidivierend)
- Thoraxschmerzen
- Gewichtsabnahme, Abgeschlagenheit
- Beschwerden durch Metastasen

Seltener werden Symptome wie paraneoplastische Syndrome, Heiserkeit (durch Rekurrensparese), Horner-Trias (bei Pancoast-Tumor) und Uhrglasnägel beobachtet.

1.5 Diagnostik

Die Basis-Diagnostik umfasst neben einer körperlichen Untersuchung eine vollständige Anamneseerhebung. Letztere ist unter anderem wichtig, um eine berufliche Ursache zu erfassen. Häufig wird die primäre Verdachtsdiagnose anhand eines Zufallsbefundes in der Röntgen-Thorax-Aufnahme (RTX) gestellt. Eine wichtige Rolle spielt die bildgebende Diagnostik. Als Standard gilt neben einer Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen, eine Spiral-Computertomographie mit Gabe von Kontrastmittel. Die Bilder liefern Angaben über die Lokalisation, Morphologie, Begrenzung und den Anschluss des Tumors an anatomische Strukturen. Dies ist für die weitere Diagnostik und Therapie von großer Bedeutung. Zur Klärung der Dignität des Tumors bzw. suspekter Lymphknoten, ist die Gewinnung von Zellmaterial obligat. Je nach Lage des Tumors, erfolgt die Biopsie mittels Bronchoskopie (Probeexzision, Bronchiallavage), über endobronchialen Ultraschall (EBUS) gesteuerte Feinnadelpunktion, Thorako- bzw. Mediastinoskopie oder CT-gesteuerte

Punktion. Bei Vorliegen eines Pleuraergusses, wird eine diagnostische Pleurapunktion durchgeführt. Zur Detektion von Fernmetastasen schließen sich eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und weitere Untersuchungen wie die Bildgebung des Abdomens (Sonographie, ggf. CT, MRT), Knochen-Szintigraphie etc. an. Die Operabilität seitens der Lungenfunktion wird durch eine Bodyplethysmographie abgeschätzt.

1.6 Staging und Klassifizierung

Anhand der lokalen Ausbreitung, Befall von Lymphknoten, Metastasen und Histologie wird das Stadium klassifiziert. Das Staging wird in der allgemein für Tumore entwickelten TNM-Klassifikation erfasst. Aktuell wird die 7. Auflage aus dem Jahr 2009 verwendet [197]. Diese ist in Abbildung 1.2 dargestellt. Die in den Meta-Analysen verwendeten Studien sind mit der jeweils zur Zeit der Studierendurchführung gültigen Version der TNM-Klassifikation durchgeführt worden.

Supraclavicular	Scalene	Contra-Mediastinal	Ipsi-	Subcarinal	Hilar	Peribronchial (ipsilateral)	Lymph Node (N)
+	+	+			+		N3
-	-	-	+ &/		-		N2
-	-	-	+		-		N1
-	-	-	-	-	-	+ &/ +	N0
Stage IV (Metastatic: M1a or M1b, any T, any N)							
Stage IIIB							
Stage IIIA							
Stage IIA				Stage IIB			
Stage IA		Stage IB		Stage IIA		Stage IIB	
T1a	T1b	T2a	T2b	T3	T4	Primary Tumor (T)	
≤2cm	>2cm but ≤3cm	>3cm but ≤5cm	>5cm but ≤7cm	>7cm	Any	a. Size	
No invasion proximal to lobar bronchus		Main bronchus (≥2cm distal to the carina)		Main bronchus (<2cm distal to the carina)		b. Endobronchial location	
Surrounded by lung or visceral pleura		Visceral pleura		Chest wall/diaphragm/mediastinal pleura/parietal pericardium		c. Local Invasion	
		Atelectasis/obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung		Atelectasis/obstructive pneumonitis of entire lung; separate tumor nodule(s) in ipsilateral primary tumor lobe		d. Other	

Metastatic (M):

M1a:

Local intrathoracic spread:

- Malignant pleural/pericardial effusion
- Separate tumor nodule(s) in the contralateral lung

M1b:

Disseminated (extrathoracic) disease:

Liver, bone, brain, adrenal gland, etc.

Abbildung 1.2: TNM-Klassifikation 7. Auflage (2009) [197]

Das kleinzellige Bronchialkarzinom wird nach der „Marburger Klassifikation“ zusätzlich eingeteilt in „very limited disease“ (VLD), „limited disease“ (LD) und „extensive disease“ (ED) [52]. Very limited disease entspricht T1-2 N0-1 M0 der UICC-TNM-Klassifikation und beschreibt einen Tumor innerhalb der Lunge oder innerhalb der viszeralen Pleura. Lymphknotenmetastasen überschreiten nicht die

ipsilateralen Hiluslymphknoten. Limited disease bedeutet, dass der Tumor auf den betreffenden Hemithorax beschränkt ist. Hiläre und mediastinale Lymphknoten dürfen auch kontralateral befallen sein (T3-4 und/oder N2-3, M0). Ist die Tumorerkrankung weiter ausgebreitet als bei limited disease, wird sie als extensive disease definiert (M1). Insgesamt sollte das Staging nur in dem Ausmaß durchgeführt werden, dass es auch therapeutische Konsequenzen für den Patienten gibt.

1.7 Screening

Bis jetzt gibt es kein etabliertes Screening-Verfahren. Besonders Hochrisikogruppen wie langjährige Raucher oder asbestexponierte Personen, würden von einer Diagnose im Frühstadium und den dann besseren Behandlungsoptionen profitieren. Deutlich hat sich dies in einer Studie [84] unter 1000 Personen mit einer Raucheranamnese (> 10 py) gezeigt. Sie erhielten ein Screening mittels low-dose CT und Röntgen-Thorax-Aufnahme. Bei 27 Personen konnte ein primär im CT gesehener Rundherd als Bronchialkarzinom bestätigt werden. Davon waren 23 Personen, also 85%, in Stadium I. Nur vier der Tumore in Stadium I konnten auf dem Röntgenbild gesehen werden. Der Überlebensvorteil eines Screenings mit low-dose-CT gegenüber einer Röntgen-Thorax-Aufnahme (Kontrolle) zeigte sich in einer großangelegten randomisierten kontrollierten Studie aus den USA [189]. Die lungenkrebsbezogene Mortalität sank um 20% gegenüber der Kontrollgruppe. Da die Tumorverdoppelungszeit, je nach Histologie, zwischen 20 und 200 Tagen liegt, wäre ein engmaschiges Screening notwendig. Die computertomographiebedingt relativ hohe Strahlenbelastung würde sich so summieren. Das derzeit in Studien verwendete low-dose CT liegt mit einer effektiven Dosis von ca. 1,5 mSv immerhin deutlich unter der herkömmlicher Spiral-CTs von 5-7 mSv. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis gegenüber strahlenbedingten Schäden und dem Screeningnutzen muss daher abgewogen werden.

Erste Schritte werden aktuell in einem Blutscreening-Verfahren nach spezifischen Genexpressionen [209] gemacht. In einer Atemgasanalyse durch geschulte Hunde konnte ein Bronchialkarzinom mit einer insgesamt Sensitivität von 71% und einer Spezifität von 93% erkannt werden [56]. Das Patientenkontingent bestand aus gesunden Nichtrisikopersonen, Patienten mit einem gesicherten Karzinom der

Lunge und COPD-Patienten. Letztere Verfahren sind noch nicht in alltäglicher klinischer Anwendung.

1.8 Therapie

Grundsätzlich erfolgt die Therapie nach einem multimodalen Ansatz. Als Therapieoptionen stehen operative Verfahren, Chemotherapie, Strahlentherapie, Behandlung mit spezifischen Antikörpern und eine palliative bzw. supportive Therapie zur Verfügung. Das Therapiekonzept unterscheidet sich je nach Stadium. Zudem wird zwischen Kleinzeller (SCLC) und Nichtkleinzeller (NSCLC) differenziert. Aufgrund des meist fortgeschrittenen Stadiums des SCLC, muss dann auf eine palliative Behandlung zurückgegriffen werden. Ein NSCLC kann häufiger in kurativer Absicht operiert werden und je nach Stadium folgt eine Weiterbehandlung mit Chemotherapie. Die Behandlung mit EGF- oder VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren und EGF/VEGF-Antikörpern wird in Studien angewendet und ist zum Teil bereits in die Systemtherapie des NSCLC eingeführt. Eine konventionelle Strahlentherapie oder eine stereotaktische Bestrahlung stellen eine Option bei nicht operablen Patienten dar. Die Partikeltherapie hat vielversprechende Ergebnisse gezeigt, wird derzeit nur in Studien, vorwiegend in Asien, verwendet. Nach Möglichkeit erfolgt die Therapie innerhalb klinischer Studien. Insgesamt sollte, abhängig von Allgemeinzustand und Grunderkrankungen, für jeden Patienten ein individuelles Behandlungskonzept erarbeitet werden. Die aktuellen Empfehlungen für Deutschland wurden 2010 in der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft [69] publiziert. Im Folgenden sind diese in Auszügen angeführt.

1.8.1 Behandlungsempfehlungen des SCLC nach der aktuellen S3-Leitlinie [69]

In jedem Stadium wird eine Behandlung mit Chemotherapie angeraten. Als erste Wahl gilt die Kombination aus Cisplatin und Etoposid über mindestens vier Zyklen. Alle Patienten sollten eine prophylaktische Schädelbestrahlung, sowie bei N2 Lymphknotenbefall, eine Radiatio des Mediastinums erhalten. Bei N1 Lymphknotenbefall ist eine Mediastinalbestrahlung individuell zu entscheiden. Nur im

selten vorkommenden VLD-Stadium (ca. 5% der SCLC) oder bei solitären Rundherden ist zusätzlich eine operative Tumorentfernung indiziert. Das kleinzellige Bronchialkarzinom ist für das initial häufig gute Ansprechen auf Chemotherapie bekannt. Bei einem Rezidiv zeigt es sich aber meist resistent.

1.8.2 Behandlungsempfehlungen des NSCLC nach der aktuellen S3-Leitlinie [69]

Bis zum Stadium IIIA wird ein kurativer Ansatz angestrebt und eine radikale operative Entfernung des Tumors und der mediastinalen Lymphknoten empfohlen. Eine Chemotherapie wird bei vollständiger Tumorentfernung im Stadium IA und IB nicht generell empfohlen und ist Einzelfallentscheidung. Ab Stadium II ist eine adjuvante Chemotherapie mit einem platinhaltigen Chemotherapeutikum und einem Vincaalkaloid, wie Vinorelbin, indiziert (Empfehlungsgrad A). Diese Kombination sollte in der Regel über vier 21-tägige Zyklen gegeben werden. Für NSCLC im Stadium IIIA mit N2-Lymphknotenstatus ist primär eine Operation mit Lymphknotendisektion und nachfolgend eine adjuvante Chemotherapie mit einer cisplatinbasierten Kombination anzustreben (Empfehlungsgrad A). Patienten in Stadium IIIB und IV in gutem Allgemeinzustand wird eine palliative cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie angeraten (Empfehlungsgrad A).

Basierend auf einer Meta-Analyse [25] zu postoperativer Radiotherapie (PORT), spricht die deutsche Leitlinie [69] keine Empfehlung für postoperative Radiatio aus. Die 2005 veröffentlichte Meta-Analyse der „PORT Meta-analysis Trialists Group“ schließt vorwiegend Studien aus dem Zeitraum von 1980 bis 1996 ein. Nur eine der zehn verwendeten Studien stammt aus dem Jahr 2002. Seitdem haben sich Bestrahlungsmethodik, Planung und die Nebenwirkungen deutlich gewandelt. Interessant wären neuere Ergebnisse mit dem Einsatz der Radiatio auf aktuellem Stand und deren Effektbeurteilung. Über eine zusätzliche Radiotherapie bei unvollständiger Tumorentfernung oder anderweitig bedingter Inoperabilität, muss im Einzelfall entschieden werden.

2 Ziele

Diese Arbeit verfolgt mehrere Ziele. Zunächst ist dies die Erstellung einer systematischen Übersicht über die aktuelle Studienlage zu Chemotherapie bei NSCLC. Darüber hinaus erfolgt eine Bewertung der Studien hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und die Ermittlung des Evidenzgrades nach „Levels of Evidence“ [29]. Das Hauptziel ist die Bestimmung des Gesamteffektes auf das Überleben und die Gegenüberstellung von Studien verschiedener Qualität. Es werden vier verschiedene Einsatzbereiche und Kombinationen von Chemotherapie betrachtet:

1. neoadjuvante Chemotherapie bei NSCLC im Stadium I bis IIIA
2. adjuvante Chemotherapie bei NSCLC im Stadium I bis IIIA
3. Chemotherapiekombination aus Gemcitabin und Platin gegenüber anderen Kombinationen bei inoperablem NSCLC
4. Chemotherapiekombination aus Paclitaxel und Platin gegenüber anderen Kombinationen bei inoperablem NSCLC

In Subgruppenanalysen soll der Effekt auf das Überleben unter Chemotherapie in verschiedenen Stadien des NSCLC, Therapiekombinationen und über die Zeit untersucht werden. Der Schwerpunkt wird auch hier auf die Gegenüberstellung von Studien verschiedener Qualität gelegt.

3 Methoden

3.1 Suchstrategie

Die Literaturrecherche erfolgte in PubMed und Cochrane Library [34]. Es wurde eine systematische Literaturrecherche für den Zeitraum vom 01.01.1980 bis zum 01.06.2011 durchgeführt. Es wurden nur englischsprachige und deutschsprachige Publikationen berücksichtigt. Gesucht wurde durchgängig mit folgenden Limits: English, German, Clinical trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Humans, Cancer. Die genauen Suchterms befinden sich im Anhang unter A.1. Für folgende Themenbereiche wurde mit Suchworten und MesH-Terms eine systematische Suche durchgeführt:

1. neoadjuvante Chemotherapie (A.1.1, Anhang)
2. adjuvante Chemotherapie (A.1.2, Anhang)
3. Gemcitabin in Kombination mit Platin (A.1.3, Anhang)
4. Paclitaxel in Kombination mit Platin (A.1.4, Anhang)

Ebenso wurden die Literaturverzeichnisse der bewerteten Studien nach weiteren Studien durchgesehen. Die Entfernung von Dubletten erfolgte mit dem Programm EndNote. Die gefundenen Arbeiten wurden per Hand nach klinischen und methodischen Gesichtspunkten vorausgewählt. War nur ein Abstract frei verfügbar, wurde der Volltext der Arbeiten im Zweifelsfall bestellt.

Angelehnt an das PRISMA Flow-Diagramm [116] wurde der Ablauf von der Literatursuche bis zu den in die Meta-Analyse eingehenden Studien graphisch dargestellt.

3.2 Qualitätsbewertung der Studien


Die Bewertung der Evidenz der Studien erfolgte anhand der Klassifikation Levels of Evidence [29]. Diese Klassifikation wurde vom Oxford Centre for Evidence Based Medicine entwickelt. Sie ist ein Instrument zur Bewertung klinischer Studien anhand verschiedener objektiver Kriterien. In der Arbeit wird die Version von März 2009 verwendet. Diese ist in Abbildung 3.1 dargestellt. Im Anhang ist die Graphik inklusive Erklärungen in Abbildung A.1 angehängt. Die Bewertung der Studien erfolgte durch zwei unabhängige Personen. Bei unterschiedlichen Bewertungen wurde zur Konsensbildung eine dritte Person hinzugezogen. Insgesamt wurde eine im Vergleich strikte Bewertung durchgeführt, um die wirklich guten Studien herauszufiltern.

Jede Studie wird in eine von 5 'Levels' eingestuft. Dabei ist Level 1 das höchste Evidenzniveau und 5 das Schlechteste. Innerhalb des Levels werden teilweise Abstufungen in a, b und c gemacht, in der Wertigkeit von a nach c absteigend. Zusätzlich wird nach Art der Studie unterschieden. Für die eigene Arbeit wurden nur Therapiestudien verwendet.


Wurden in einer Studie methodische Mängel festgestellt oder relevante Kriterien nicht oder nicht hinreichend beschrieben, so wurden diese als nicht erfüllt angesehen und die Studie um ein Level herabgestuft. Dazu zählen eine fehlende Randomisierung, Fehlen des Intention-to-treat-Prinzips, retrospektive Studien und mehr als 30% withdrawals. Waren mehrere Qualitätskriterien, wie eindeutig definierte Einschluss-/ Ausschlusskriterien und Endpunkte oder vergleichbare Basisvariablen und Risikofaktoren, nicht erfüllt, wurde je nach Ausmaß eine Abwertung vorgenommen. Für jede bewertete Studie wurde ein EBM-Erhebungsbogen ausgefüllt. Es gibt drei Arten von Fragebögen. Jeweils einen für therapeutische Studien, diagnostische Studien und Reviews. In dieser Arbeit wurden die Erhebungsbögen für therapeutische Studien und Reviews verwendet.

Der EBM-Erhebungsbogen für therapeutische Studien erfasst folgende Kriterien.

- Randomisierung: Wurde eine Randomisierung durchgeführt?
- Beschreibung der Randomisierung: Wurde die Durchführung der Randomisierung beschrieben? Wird die Randomisierung von einer zentralen Stelle



CEBM
CENTRE FOR EVIDENCE BASED MEDICINE



www.cebm.net

Levels of Evidence (March 2009)		
Level 1A	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	1a SR (with homogeneity*) of RCTs SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
Level 1b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual RCT (with narrow Confidence Interval†) Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR† validated in a single population Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre Prospective cohort study with good follow-up**** Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
Level 1c	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	All or none§ All or none case series Absolute SpPins and SnNoutst†† All or none case-series Absolute better-value or worse-value analyses †††
Level 2a	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	SR (with homogeneity*) of cohort studies SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies SR (with homogeneity*) of 2b and better studies SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
Level 2b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% followup) Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split sample \$\$\$ only Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample\$\$\$ or databases Retrospective cohort study, or poor follow-up Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
Level 2c	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	"Outcomes" Research; Ecological studies "Outcomes" Research Ecological studies Audit or outcomes research
Level 3a	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	SR (with homogeneity*) of case-control studies SR (with homogeneity*) of 3b and better studies SR (with homogeneity*) of 3b and better studies SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
Level 3b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual Case-Control Study Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards Non-consecutive cohort study, or very limited population Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
Level 4	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Case-series (and poor quality cohort and casecontrol studies\$\$) Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***) Case-control study, poor or nonindependent reference standard Case-series or superseded reference standards Analysis with no sensitivity analysis
Level 5	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009)
(for definitions of terms used see glossary at <http://www.cebm.net/?o=1116>)

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

Abbildung 3.1: Levels of Evidence des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (März 2009) [29]

durchgeführt und nach welchem Algorithmus?

- Verblindung: Wurde eine Verblindung durchgeführt? Eine Verblindung ist bei einem Vergleich von Chemotherapie versus Kontrolle nicht realisierbar. Unverblindete Studien wurden daher nicht herabgestuft.
- Design: Wurde ein prospektives Design verwendet? In die Meta-Analyse wurden nur prospektive Studien eingeschlossen.
- Studienpopulation: Wurde die Studienpopulation durch Einschluss-/ Ausschlusskriterien eindeutig definiert?
- Abbrecher: Gab es mehr als 10% withdrawals?
- Intention-to-treat: Wurde die 'Intent to treat' Regel angewendet? Wurden Teilnehmer auch bei Gruppenwechsel in der Gruppe ausgewertet, in die sie initial eingeteilt wurden? Bei fehlender Beschreibung wurde die Studie um ein Level herabgestuft.
- Ende der Studie: Wurde die Studie vorzeitig beendet?
- Fallzahl: Erfolgte eine Fallzahlberechnung?
- Endpunkte: Wurden definierte und adäquate Endpunkte verwendet?
- Begleit-Therapie: War die Begleit-Therapie/ Untersuchung standardisiert? Wird beispielsweise die vorgegebene Gabe und Dosierung von Antiemetika beschrieben?
- Basisvariablen und Risikofaktoren: Waren die Basisvariablen und Risikofaktoren gleich verteilt? Darunter fallen Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand (z.B. in Form von ECOG-Status), Raucher oder Nichtraucher, Gewichtsverlust $> 5\%$ oder $< 5\%$, Stadium der Erkrankung, Histologischer Typ.
- Nebenwirkungen: Wurden Nebenwirkungen dokumentiert?
- Schlussfolgerung: Rechtfertigen die Ergebnisse die Schlussfolgerungen?

Der EBM-Erhebungsbogen für Reviews:

- Ziele: Wurden die Ziele beschrieben?
- Auswahlkriterien: Wurden die Auswahlkriterien erwähnt?
- Suchstrategie: Wurde die Suchstrategie angegeben?
- statistische Auswertung: Wurden Methoden zur statistischen Auswertung beschrieben?
- Beschreibung der Studien: Wurden die Studien im Einzelnen beschrieben?
- Evidenzgrad: Wurden die Studien nach Grad der Evidenz bewertet?
- Ergebnisse: Wurden die Ergebnisse dargestellt?
- Diskussion: Ist eine Diskussion aufgeführt?
- Schlussfolgerung: Rechtfertigen die Ergebnisse die Schlussfolgerungen?

Es wurde eine Kurzübersicht über die bewerteten Studien angefertigt. In diese Evidence-Tabellen wurden folgende Punkte aufgenommen:

- Referenz-Nummer: Jede Studie erhielt eine Referenz-Nummer. Diese wird auch in den dazugehörigen EBM-Fragebögen verwendet.
- Dateiname: Um die Studien eindeutig zuordnen zu können, wurden eine spezifischer Code aus Erstautor, Jahr und Nummerierung generiert.
- Kurzbezeichnung des Studientitels: Die ins Deutsche übersetzte kurz gefasste Überschrift der jeweiligen Studie.
- Autor: In der Regel Erstautor oder Arbeitsgruppe
- Jahr der Veröffentlichung
- Land in der die Studie durchgeführt wurde
- Studientyp

- Evidenzlevel
- Patientenzahl
- Intervention: beinhaltet Therapie mit Dosierung, Anzahl und Länge der Zyklen
- Follow-up: Beschreibt die Nachkontrolle der Patienten, je nach Studie im Bezug auf gesundheitlichen Zustand, Rezidive/ Tumorprogress, Lebensqualität.
- Outcome-Parameter (Endpunkt): Was wird als vorher festgelegte Zielgröße beobachtet?
- Größe des Effektes auf Outcome-Parameter (Endpunkt): Überlebenszeiten, Hazard Ratio (wenn nicht anders angegeben, wurde der Wert nach dem Random-Effects-Modell verwendet; nach der Parmar-Methode berechnete Ergebnisse sind als „HR(P)“ gekennzeichnet)
- Kommentar: zu fehlenden Angaben, Art der statistischen Auswertung, Auffälligkeiten

3.3 Statistische Auswertung

3.3.1 Hazard Ratio (HR)

Zum Vergleich der Überlebenszeiten hat sich in Meta-Analysen der Hazard Ratio etabliert. Der Hazard beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein (Ziel-) Ereignis eintritt, in diesem Falle zu versterben. Der Hazard Ratio ist der Ratio, also der Quotient aus den Hazards (engl. für Gefahr, Risiko), dem Risiko der verglichenen Gruppen. Dabei steht der Hazard der Behandlungsgruppe im Zähler und der Vergleichsgruppe (Kontrolle) im Nenner [210]. Somit bedeutet ein Hazard Ratio von 1 ein gleich hohes Risiko zu versterben. Bei einem Hazard Ratio von < 1 hat die Interventionsgruppe ein niedrigeres Sterberisiko, bei > 1 ein höheres.

3.3.1.1 Parmar-Methode

Bei einigen Studien wurde kein Hazard Ratio angegeben. Dies betraf vorrangig ältere Studien. Die Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit geschah in diesen Studien graphisch durch die Kaplan-Meier-Kurve. Parmar entwickelte eine mathematische Methode zur Schätzung der Hazard Ratio anhand der Kaplan-Meier-Kurve [142]. Für die Berechnung wird die Kaplan-Meier-Kurve in möglichst kleine Zeitintervalle unterteilt und die jeweiligen Überlebenswahrscheinlichkeiten werden abgelesen. Je höher die Ereignisdichte im betreffenden Abschnitt der Kaplan-Meier-Kurve, desto kleiner sollen die Zeitintervalle gewählt werden. Aus diesen wird der insgesamt Hazard Ratio berechnet. Stevens entwickelte im Rahmen seiner Arbeit am „Centre for Evidence-Based Medicine“ ein Excel-Programm [151] zur Berechnung der Hazard Ratio. Das Programm basiert auf der von Parmar entworfenen Rechenmethodik. In die Eingabe fließen die aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesenen Überlebenswahrscheinlichkeiten ein. Zusätzlich werden Angaben über die „Follow-up“-Zeit und die jeweilige Gruppengröße benötigt. Daraus wurden die Werte für den Hazard Ratio und das 95%-Konfidenzintervall gemäß [142] berechnet. Optimiert wurde die Genauigkeit des Ablesens aus der Kaplan-Meier-Kurve durch Hinzunahme des Graphik-Programms Corel-Draw [39]. Darin wurden die Graphiken vergrößert und mit einem maßstabsgetreuen Lineal versehen. Ein Beispiel ist im Anhang in Abbildung A.2 eingefügt.

3.3.2 Durchführung der Meta-Analysen

Es wurden vier Meta-Analysen von Studien mit dem Endpunkt Überlebenszeit in verschiedenen Krankheitsstadien und Therapiekombinationen erstellt. Die Meta-Analysen zu neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie schlossen Studien zu NSCLC im Stadium I bis IIIA ein. Die erste Meta-Analyse verglich die Überlebenszeiten unter präoperativer (neoadjuvanter) Chemotherapie mit nachfolgender Operation gegenüber alleiniger Operation. Die zweite Meta-Analyse stellte die Überlebenszeiten von Operation mit postoperativer (adjuvanter) Chemotherapie und Operation gegenüber. Die dritte und vierte Meta-Analyse betrafen Studien zu Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (ab Stadium IIIB). Sie erforschten den Effekt auf die Überlebenszeit von zwei häufig verwendeten Che-

motherapiekombinationen aus Gemcitabin und Platin, sowie Paclitaxel und Platin im Vergleich zu anderen Kombinationen. Die Meta-Analysen dieser Arbeit in der Übersicht:

1. Effekt auf die Überlebenszeit unter neoadjuvanter Chemotherapie mit nachfolgender Operation gegenüber Kontrolle (nur Operation), bei NSCLC im nicht fortgeschrittenen Stadium
2. Effekt auf die Überlebenszeit unter Operation mit nachfolgender adjuvanter Chemotherapie gegenüber Kontrolle (nur Operation), bei NSCLC im nicht fortgeschrittenen Stadium
3. Gegenüberstellung der Überlebenszeiten eines Chemotherapie-Regimes aus Gemcitabin in Kombination mit einer platinhaltigen Substanz und anderen Regimes, bei fortgeschrittenem NSCLC
4. Gegenüberstellung der Überlebenszeiten eines Chemotherapie-Regimes aus Paclitaxel in Kombination mit einer platinhaltigen Substanz und anderen Regimes, bei fortgeschrittenem NSCLC

Nur wenn mindestens fünf Studien mit gleichem Zeitpunkt bzw. Art der Chemotherapie vorhanden waren, wurde eine Analyse durchgeführt.

Zu den jeweiligen Meta-Analysen wurden, wenn inhaltlich und methodisch sinnvoll, Subgruppenanalysen erstellt. Es wurden Subgruppen nach Stadium des NSCLC, Chemotherapiekombination und aktuellen Studien (ab dem Jahr 2004) analysiert. Die Analysen wurden jeweils für alle Studien und nur unter Hinzunahme der hochwertigen Studien (Level 1b) berechnet. Für den Einschluss in die Meta-Analyse musste eine Studie folgende Einschluss-Kriterien erfüllen:

- Es musste sich um eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie handeln.
- Als Endpunkt wurde die Überlebenszeit verwendet. Die Auswertung der Überlebenswahrscheinlichkeit war entweder graphisch in Form der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt oder der Hazard Ratio angegeben.
- Die Studie musste mit Level 1b oder 2b bewertet worden sein.

- Fakultativ konnten die Patienten in beiden Gruppen eine Radiotherapie erhalten. Optimalerweise wurde diese in beiden Gruppen standardisiert durchgeführt. Bei Verwendung von Studien mit Radiatio, wurde die Meta-Analyse zusätzlich ohne diese Studien berechnet.

Für die einzelnen Meta-Analysen galten zusätzliche Kriterien.

3.3.2.1 Einschlusskriterien in Meta-Analyse zu neoadjuvanter Chemotherapie

In die Meta-Analyse zu neoadjuvanter Chemotherapie eingehende Studien mussten eine Therapiegruppe mit präoperativer Chemotherapie und nachfolgender Operation und eine Kontrollgruppe (nur Operation) beinhalten. Die inkludierten Patienten mussten an einem operablem NSCLC im Stadium I bis IIIA erkrankt sein. Studien mit perioperativer Chemotherapie (mit einer prä- und postoperativen Chemotherapiegabe) wurden ebenfalls eingeschlossen. In der Auswertung wird die Analyse zum Vergleich unter Ausschluss dieser Studien berechnet.

3.3.2.2 Einschlusskriterien in Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie

Studien waren geeignet, wenn eine Gruppe behandelt mit Operation und nachfolgender Chemotherapie und eine Gruppe mit alleiniger Operation verglichen wurden. Die Studien durften nur operable Patienten aus den Stadien I bis IIIA einschließen.

3.3.2.3 Einschlusskriterien für Meta-Analyse zu Gemcitabin mit Platin gegenüber anderen Regimes

Für den Vergleich der unterschiedlichen Chemotherapie-Regimes durfte in der einen Gruppe nur Gemcitabin in Kombination mit einem platinhaltigen Chemotherapeutikum (Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin) verwendet worden sein. Die andere Gruppe musste eine anderen Chemotherapie (-kombination) erhalten haben. In der Meta-Analyse wurden andere Chemotherapien mit dieser Kombination verglichen. Es wurden nur Studien mit Patienten ab Stadium IIIB verwendet. Studien mit Induktionschemotherapie oder einer Weiterbehandlung mit anderen Wirkstoffen wurden nicht eingeschlossen. Ebenso wurden keine Studien mit Zweitlinientherapie (second-line therapy), schlechtem Allgemeinzustand (ECOG

PS > 2, Karnofsky performance status (KPS) < 70%) oder nur mit älteren Patienten durchgeführte Studien verwendet.

3.3.2.4 Einschlusskriterien für Meta-Analyse zu Paclitaxel mit Platin gegenüber anderen Regimes

Hier galten die gleichen Einschlusskriterien wie bei 3.3.2.4 unter Verwendung von Paclitaxel anstelle von Gemcitabin.

3.3.3 Berechnung der Meta-Analysen

Zum Vergleich der Überlebenszeiten wurde der Hazard Ratio verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm Review Manager 5.1.2. Der Review Manager (RevMan) ist ein Programm der Cochrane Collaboration [190], welches ein integriertes Statistikprogramm für Meta-Analysen enthält und die Ergebnisse anhand von Forest Plots darstellt. Der Forest Plot ist eine graphische Darstellung der Einzelergebnisse und des Endergebnisses aller eingeschlossenen Studien [48]. Das Kästchen zeigt den Wert des Hazard Ratios, die horizontale Linie den Bereich des 95%igen Konfidenzintervalles. Ein Wert links von 1 (Mittellinie) zeigt einen Überlebensvorteil für die experimentelle Gruppe. Liegt das Ergebnis rechts von der 1, hat die Kontrollgruppe einen Überlebensvorteil. Nur wenn das 95%ige Konfidenzintervall die 1 nicht einschliesst, existiert ein signifikanter Überlebensvorteil. Die Studien wurden in chronologischer Reihenfolge aufgeführt und anhand des Erstautors und verwendeter Chemotherapie benannt. In die Analyse gingen der jeweilige Hazard Ratio und das dazugehörige 95%ige Konfidenzintervall ein. Zur Berechnung wurde das Random-Effects-Modell verwendet. Waren in einer Studie mehrere Therapiegruppen (mehrarmige Studie), wurden diese als eigene Einzelstudie in der jeweiligen Meta-Analyse verwendet. In diesem Fall fließt die Kontrollgruppe mehrfach in die Analyse ein. Durch die stärkere Gewichtung kann ein Bias entstehen. Um dies auszuschließen wurde eine Berechnung mit und ohne die betreffenden Einzelstudien durchgeführt und die Ergebnisse verglichen.

Zur Prüfung auf einen Publikationsbias wurde der Funnel Plot nach Egger et al. [55] eingesetzt. Hierbei wird für jede Studie der Standardfehler des Hazard Ratios gegen den Hazard Ratio aufgetragen. Die Form dieser Graphik wurde

beurteilt. Ein symmetrischer umgekehrter Trichter liefert keinen Hinweis auf einen Publikationsbias. Zeigte sich keine umgekehrte Trichterform und / oder Asymmetrie, wurde dies als Zeichen eines Publikationsbias gewertet. Zudem kann anhand der Größe des Standardfehlers die Größe der Studie eingeschätzt werden. Je kleiner die Studie, desto größer ist in der Regel der Standardfehler. Eine verlässliche Auswertbarkeit des Funnel Plots ist, laut Lauterbach et al. [111], ab zehn Studien gegeben.

Bei starker Varianz der einzelnen Studien ist eine quantitative Zusammenfassung nicht sinnvoll. Um dies zu untersuchen, wurden die Werte für I^2 als Hinweis auf statistische Heterogenität betrachtet. Higgins und Thompson et al. [85] beschrieben eine orientierende Einteilung für das Maß der Heterogenität. War der Wert für I^2 bei 0%, kann von keiner nennenswerten Heterogenität ausgegangen werden, bei Werten von 25% von einer leichten, bei 50% von einer mäßigen und bei 75% von einer hohen Heterogenität.

4 Ergebnisse

4.1 Neoadjuvante Chemotherapie

4.1.1 Literaturrecherche zu neoadjuvanter Chemotherapie

In der systematischen Literatursuche zu neoadjuvanter Chemotherapie wurden 289 Studien ermittelt. Durch die Evaluation von Titel und Abstract konnten 262 Studien ausgeschlossen werden. Der Ablauf von der Literatursuche bis zu den für die Meta-Analyse geeigneten Studien ist in Abbildung 4.1 als Flussdiagramm dargestellt.

4.1.2 Bewertung der Studien zu neoadjuvanter Chemotherapie

27 Studien wurden in die Beurteilung nach Levels of Evidence aufgenommen. Darunter befanden sich drei mit 1a bewertete Meta-Analysen von Berghmans et al. [15], Burdett et al. [26] und Nakamura et al. [131], sowie das von Song et al. [179] veröffentlichte Update der Arbeit von Burdett et al. [26]. Die randomisierten kontrollierten Studien untergliedern sich in vier Arbeiten mit Level 1b [60, 68, 148, 191] und acht Studien mit 2b [42, 44, 46, 120, 127, 143, 157, 162]. Die Studien von Roth et al. aus dem Jahr 1998 [162] und Rosell et al. (1999 publiziert) [157] enthalten Langzeit-Follow-up Daten der zuvor veröffentlichten Ergebnisse [158, 163]. Felip et al. [60] führten eine dreiarmlige Studie mit einer adjuvanten und einer neoadjuvanten Therapiegruppe durch. In die eigene Analyse wurde die neoadjuvante Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe als einzelne Studie übernommen. Zwei Case Series [81, 146] erhielten Level 4, ebenso fünf narrative Reviews [20, 45, 47, 71, 88]. Tabelle A.1 beinhaltet die Beschreibung aller bewerteten Studien zu neoadjuvanter Chemotherapie. Fünf Arbeiten [81, 120, 143, 146, 191] wurden aufgrund von methodischen Mängeln oder ungeeigneter Therapieschema-

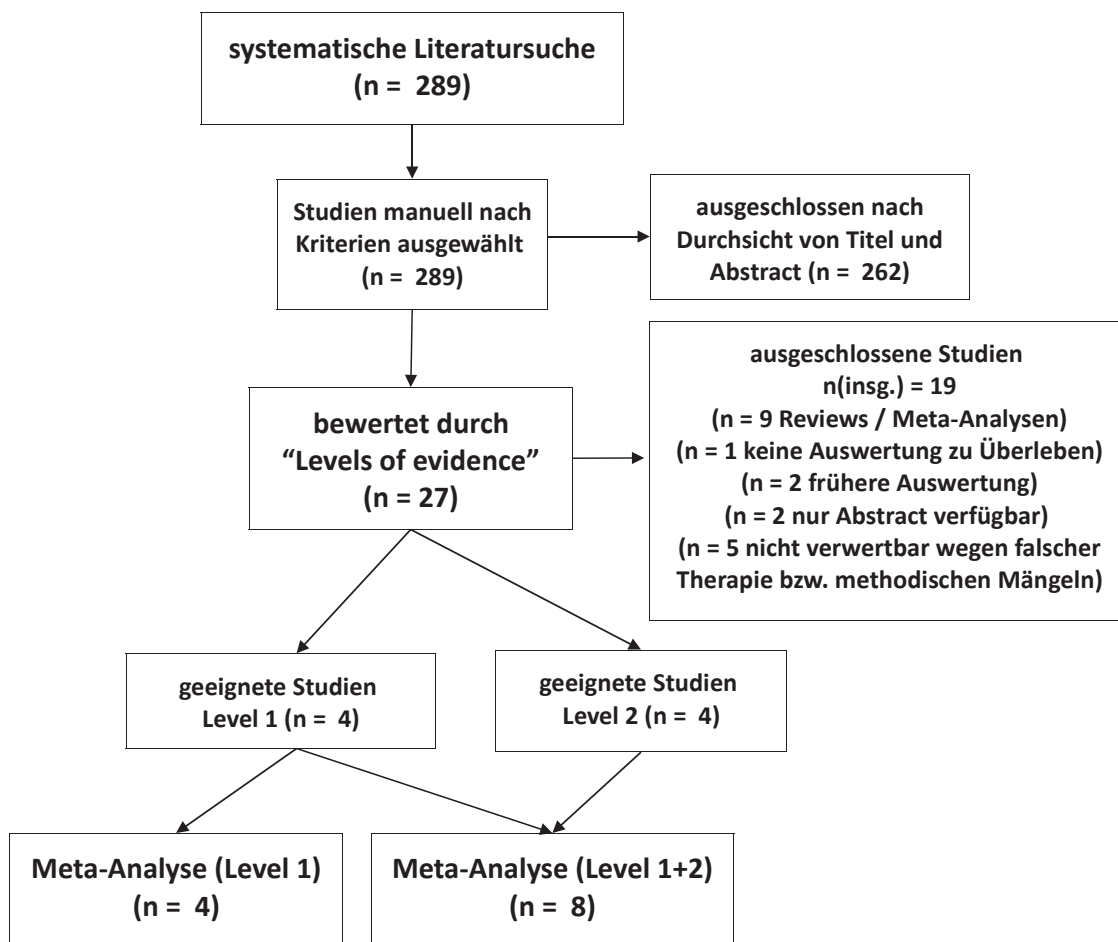


Abbildung 4.1: Flowdiagramm: Suchstatistik der Meta-Analyse zu neoadjuvanter Chemotherapie

ta ausgeschlossen. DeBoer et al. [44] veröffentlichten eine Studie, welche zwar aus methodischer Sicht geeignet war, aber keine Auswertung der Überlebenszeiten in Form der Hazard Ratio oder Kaplan-Meier-Kurve enthielt. In der Arbeit von Pass et al. [143] wurden alle Patienten der Kontrollgruppe mit einer postoperativen Radiotherapie behandelt. Die experimentelle Gruppe erhielt keine Strahlentherapie. Dies widerspricht den Einschlusskriterien, dass eine begleitende Radiotherapie in beiden Gruppen durchgeführt werden muss.

4.1.3 Ergebnisse der Meta-Analyse und Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Meta-Analyse umfasst insgesamt acht Studien, vier mit Level 1b [60, 68, 148, 162] und vier mit Level 2b [42, 46, 127, 157]. Alle Studien sind nichtverblindete, randomisierte, kontrollierte und multizentrisch durchgeführte Studien. Vier Stu-

dien wurden nach dem Intention-to-treat-Prinzip ausgewertet [60, 68, 148, 162]. Zur Berechnung des Hazard Ratios wurde bei vier Studien [42, 127, 157, 162] die Parmar-Methode verwendet. Eine detaillierte Beschreibung der Art der Randomisierung war in der Arbeit von Pisters et al. [148] und Roth et al. [162] zu finden. Sie wurde mit einer dynamisch balancierten Randomisierung und Blockrandomisierung beschrieben. Angaben zu den Kriterien der Randomisierung und zur Art der Übermittlung (Telefon, Fax) der Randomisationszugehörigkeit wurden in vier Studien [46, 60, 157, 162] gemacht.

Durch zu langsame Rekrutierung von Patienten wurde die Studie von Nagai et al. [127] vor Erreichung der geplanten Fallzahl geschlossen. Wegen deutlicher Überlegenheit der Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie wurde die Studie von Pisters et al. [146] ebenfalls vorzeitig beendet. Die Studie von Roth et al. [162] wurde wegen deutlicher Überlegenheit der experimentellen Gruppe vor Erreichen der geplanten Fallzahl geschlossen. Eine Fallzahlberechnung wurde bei drei weiteren Arbeiten [46, 59, 68] durchgeführt und mit mindestens der zuvor geplanten Teilnehmerzahl durchgeführt. Gilligan et al. [68] haben nach Erreichen der geplanten Teilnehmerzahl diese von 450 auf 600 aufgestockt. Begründet wurde es damit, dass die Anzahl an 'events', also Todefällen, unter den Erwartungen lag. Wegen fehlender Daten wurde nach der randomisierten Zuteilung der Patienten in den Studien von Felip et al. [60] und Depierre et al. [46] fünf (0,8%) bzw. 18 (4,8%) Patienten ausgeschlossen. Andere Abbrecher wurden gemäß des intention-to-treat-Prinzips behandelt. Nach der Randomisierung wurden in Pisters et al. [148] wegen nicht zutreffender Einschlusskriterien 17 (4,8%) Patienten aus der Studie entfernt. Gilligan et al. [68] und Dautzenberg et al. [42] beschrieben ebenfalls den Umgang mit Studienabbrechern. In diesen zwei Publikationen wurden keine zwischen Randomisierung und Therapiebeginn abbrechende Patienten von der Auswertung ausgeschlossen. Nagai et al. [127] und Rosell et al. [157] lieferten keine detaillierten Angaben zu Studienabbrechern. Roth et al. [162] veröffentlichten die Kaplan-Meier-Kurven für alle randomisierten Patienten und die der operierten Patienten. Es wurden nur 63% der randomisierten Patienten wie geplant operiert. In den Studien von Dautzenberg et al. [42] und Roth et al. [162] wurden in der experimentellen Gruppe eine perioperative Chemotherapie

eingesetzt. In Dautzenberg et al. [42] bestand diese aus je zwei Zyklen präoperativer und postoperativer Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Vindesin und Cisplatin. Roth et al. [162] verwendeten jeweils drei Zyklen einer Kombination aus Cyclophosphamid, Etoposid und Cisplatin präoperativ und postoperativ.

Eine postoperative Radiotherapie erhielten beide Gruppen in der Studie von Depierre et al. [46], Nagai et al. [127] und Roth et al. [162], jedoch nur bei unvollständiger Tumorentfernung. In der Studie von Depierre et al. [46] zusätzlich bei einer postoperativen Einstufung in pT3 oder pN2. Die Bestrahlung des Mediastinums aller Patienten beider Gruppen wurde von Rosell et. al. [157] umgesetzt. Die radikale Entfernung des Primärtumors wurde in Mattson et al. [120] entweder durch Operation oder kurative Radiotherapie durchgeführt. Ob ein Patient operiert oder einer Radiotherapie unterzogen wurde, war dabei eine Einzelfallentscheidung. Eine der eingeschlossenen Studien mit Level 1b [162] und zwei mit Level 2b [127, 159] beschränken sich auf das Stadium IIIA. Stadium IB bis IIIA werden in den Arbeiten von Pisters et al. [148] (Level 1b) und Depierre et al. [46] (Level 2b) behandelt. Die Arbeit von Felip et al. [60] bezog Patienten des Stadiums IA bis IIIA ein, Gilligan et al. [68] und Dautzenberg et al. [42] Stadium IA bis IIIB. Damit umfasste die Mehrheit der Studien, besonders die Studien mit vergleichsweise großer Teilnehmerzahl, alle Stadien des nicht fortgeschrittenen NSCLCs.

Nur eine (Rosell et al. [157]) der eingeschlossenen Einzelstudien zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil unter neoadjuvanter Chemotherapie. Der Hazard Ratio betrug hier 0,53 (95%-KI 0,29 - 0,98; $p = 0,042$). Die Ergebnisse der Studien von Depierre et al. [46] und Pisters et al. [148] lagen mit einem Hazard Ratio von 0,78 (95%-KI 0,60 - 1,02; $p = 0,07$) und 0,79 (95%-KI 0,60 - 1,04; $p = 0,09$) an der Grenze zur Signifikanz. Die methodischen Eigenschaften der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle A.2 im Anhang eingefügt.

Die Auswertung aller Studien, also Level 1b und 2b, ergibt einen signifikanten Überlebensvorteil für die Anwendung von neoadjuvanter Chemotherapie. Der Hazard Ratio beträgt 0,85 (95%-KI 0,75 - 0,96; $p = 0,01$). Es sind 1849 Patienten aus den Jahren 1998 bis 2010 eingeschlossen. Die kleinste Studie besteht aus 60 [162], die größte aus 519 [68] auswertbaren Patienten. Der dazugehörige Forest

Plot ist in Abbildung 4.4 dargestellt.

Die Analyse der Level 1b Studien beinhaltet 1346 Patienten. Die Teilnehmerzahl reicht von 60 [162] in der kleinsten Studie bis 519 [68] in der größten. Eine Studie wurde 1998 [162], die anderen drei 2007 und 2010 publiziert.

Die Analyse der Level 1b Studien ergibt einen Hazard Ratio von 0,87 (95%-KI 0,74 - 1,03; $p = 0,11$). Damit zeigt sich bei alleiniger Betrachtung der Level 1b Studien kein signifikanter Überlebensvorteil durch Gabe von neoadjuvanter Chemotherapie gegenüber der Kontrolle (Operation). Diese Aussage ist begrenzt verwertbar, da die Analyse nur vier Studien einbezieht. Die Ergebnisse der Meta-Analyse der mit Level 1b bewerteten Studien sind in Abbildung 4.3 in einem Forest Plot eingefügt.

In den Studien von Dautzenberg et al. [42] und Roth et al. [162] wurde eine perioperative Chemotherapie eingesetzt. Dies entspricht streng genommen nicht den Einschlusskriterien. In einer Berechnung ohne diese Studien, zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Roth et al. [162] konnten nur 63% der randomisierten Patienten der geplanten Operation unterziehen. Eine Berechnung mit den Überlebensdaten nur der operierten Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Meta-Analyse. Die Überprüfung auf einen Publikationsbias anhand des Funnel Plots wurde für alle eingeschlossenen Studien (Level 1 + 2) in Abbildung 4.2 eingefügt. Der Funnel Plot lässt, soweit es bei dieser kleinen Studienzahl auswertbar ist, auf eine symmetrische Verteilung schließen. Aufgrund der wenigen Level 1b Studien, wurde hier der Funnel Plot nicht verwendet.

4.1.3.1 Subgruppenanalyse

Eine Subgruppenanalyse nach den Stadien des NSCLC war nicht möglich. Lediglich in zwei Studien waren die Überlebenszeiten der einzelnen Stadien angegeben. Für eine Auswertung im Stadium IIIA lieferten Roth et al. [162], Rosell et al. [157] und Nagai et al. [127] detaillierte Daten. Felip et al. [60] beschrieb die stadienabhängigen Ergebnisse zusammengefasst für Progress der Erkrankung und Tod, aber nicht im Einzelnen. Die Kaplan-Meier-Kurven der Studie von Depierre et al. [46] werteten den Nodalstatus (N0-1 oder N2), nicht aber das Stadium aus. Die Analyse der Studien ab 2004 war nicht sinnvoll möglich, da nur drei Studien in diesen Zeitraum fallen.

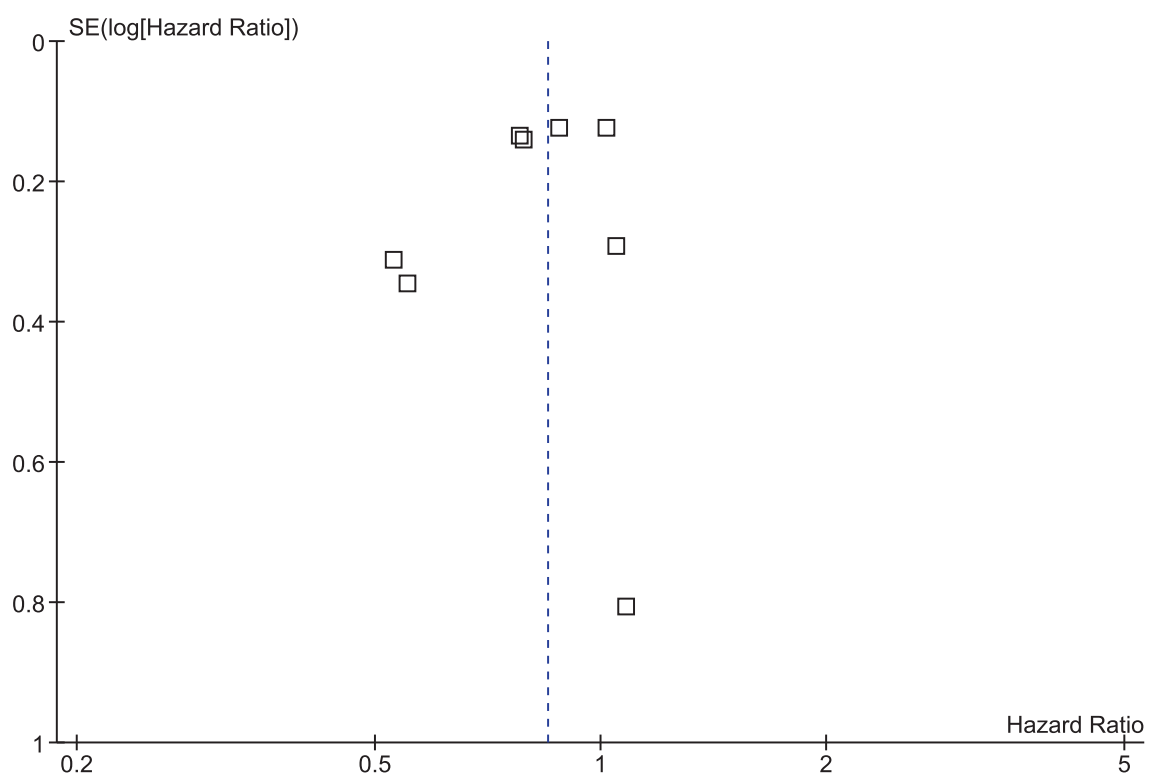


Abbildung 4.2: Funnel Plot der Meta-Analyse zu neoadjuvanter Chemotherapie vs. OP - Level 1 + 2 (4 Einzelstudien mit Level 1b und 4 mit Level 2b)

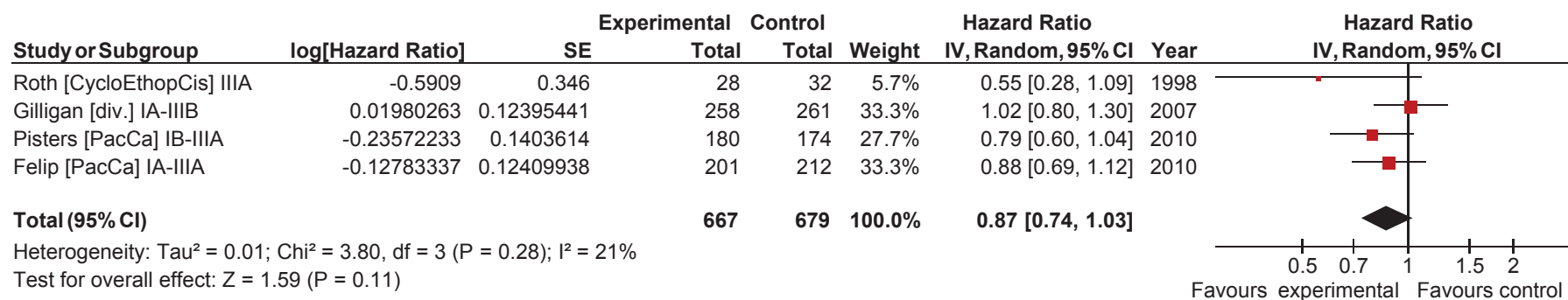


Abbildung 4.3: Forest Plot der Meta-Analyse zu neoadjuvanter Chemotherapie vs. OP - Level 1

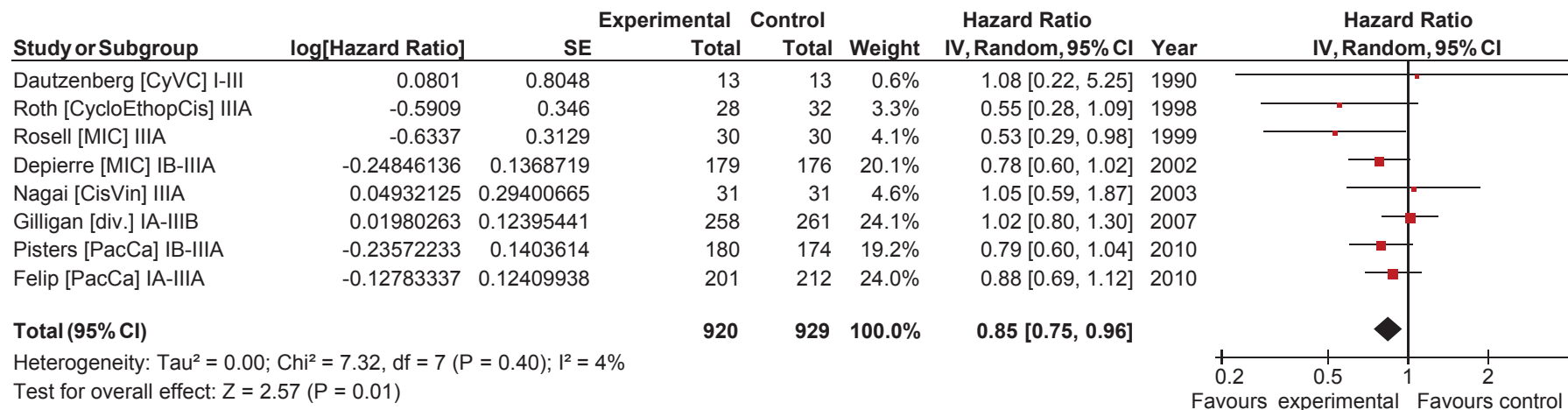


Abbildung 4.4: Forest Plot der Meta-Analyse zu neoadjuvanter Chemotherapie vs. OP - Level 1 + 2

4.2 Adjuvante Chemotherapie

4.2.1 Literaturrecherche zu adjuvanter Chemotherapie

Die systematische Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zur Behandlung mit adjuvanter Chemotherapie erzielte 328 Treffer. 283 wurden durch Prüfung des Titels und Abstracts anhand der Einschlusskriterien ausgeschlossen.

Eine in die Meta-Analyse eingehende Arbeit wurde manuell gefunden [137]. Die Suchstatistik ist in Abbildung 4.5 protokolliert.

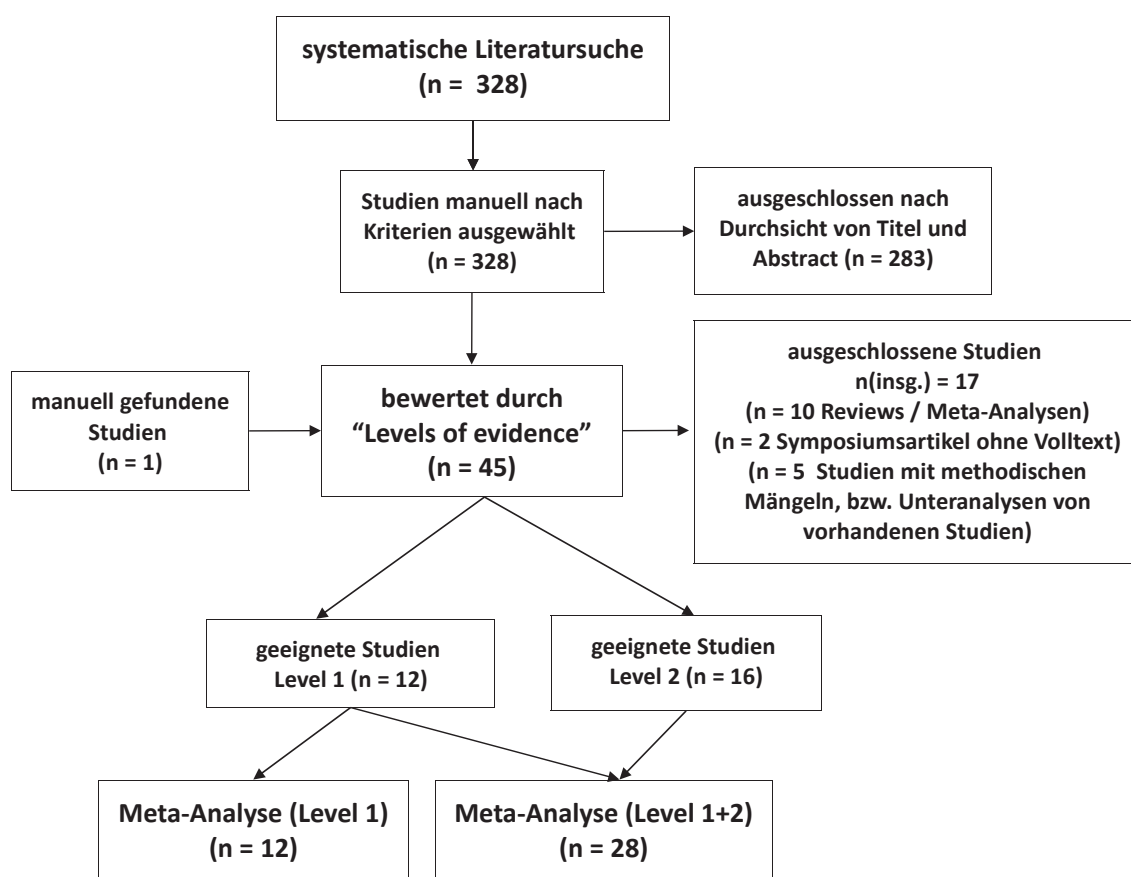


Abbildung 4.5: Flowdiagramm: Suchstatistik der Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie

4.2.2 Bewertung der Studien zu adjuvanter Chemotherapie

Es wurden 45 Studien in die Studienübersicht aufgenommen und nach Levels of Evidence bewertet. Diese ist in Tabelle A.3 im Anhang eingefügt. Unter den bewerteten Studien waren ein narrativer Review [20], neun Meta-Analysen [2, 5, 15,

23, 77, 78, 135, 145, 176], zwei Symposiumartikel [22, 59] und 30 randomisierte kontrollierte Studien [7, 27, 43, 51, 57, 58, 60, 70, 93, 94, 98, 99, 107, 125, 129, 130, 133, 137, 138, 141, 147, 160, 170, 183, 185, 187, 195, 199, 200, 204]. Zwei der randomisierten kontrollierten Studien [7, 27] sind das Langzeit-Follow-up der zuvor veröffentlichten Studien [6, 203]. Drei Arbeiten erhielten Level 4 [20, 22, 59], zwei Level 3 [19, 195] und 16 Level 2b [43, 58, 93, 98, 107, 129, 130, 133, 137, 138, 141, 147, 185, 187, 199, 204]. Mit Level 1 wurden 13 randomisierte kontrollierte Studien (Level 1b) [7, 27, 51, 57, 60, 70, 94, 99, 125, 160, 170, 183, 200] und neun systematische Übersichtsarbeiten / Meta-Analysen (Level 1a) [2, 5, 15, 23, 77, 78, 135, 145, 176] bewertet.

28 Studien waren für die Meta-Analyse zur Überlebenszeit bei adjuvanter Chemotherapie geeignet. Darunter befanden sich zwei dreiarmlige Studien mit jeweils zwei Interventionsgruppen. Eine dieser Arbeiten wurde mit Level 2b [129], die andere mit Level 1b [94] beurteilt. Die jeweiligen Therapiearme gehen als Einzelstudien in die Analyse ein. Um eine Verfälschung des Ergebnisses zu kontrollieren, wird die Analyse zusätzlich ohne die jeweilige Einzelstudie berechnet. Bei einigen Studien wird eine zusätzliche Radiatio in beiden Gruppen für alle Patienten oder unter bestimmten Bedingungen durchgeführt. Die jeweiligen Analysen werden ebenfalls getrennt mit und ohne Radiatio enthaltende Studien berechnet.

4.2.3 Ergebnisse der Meta-Analyse und Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Meta-Analyse teilt sich in zwölf Level 1 Studien [7, 27, 51, 57, 60, 94, 99, 125, 160, 170, 183, 200] mit 6659 Patienten und einer Summe von 28 Level 1 plus Level 2 Studien [7, 27, 43, 51, 57, 58, 60, 93, 94, 98, 99, 107, 125, 129, 130, 133, 137, 138, 141, 147, 160, 170, 183, 185, 187, 199, 200, 204] mit 10403 Patienten. Die größte Studie umfasst 1867 [7] Teilnehmer, die Kleinste 66 [125].

In einigen Studien war der Hazard Ratio nicht angegeben und wurde mit der Parmar-Methode berechnet [58, 93, 94, 99, 125, 129, 133, 141, 147, 160, 185, 187, 199, 204]. Die Studien von Ou et al. [138] und Endo et al. [57] gaben als Ergebnis die Inversion des Hazard Ratios an. Dies wurde mittels der Parmar-Methode validiert. In der eigenen Analyse wird der jeweilige Kehrwert des angegebenen

Wertes verwendet. In der Studie von Scagliotti et al. [170] wurde von den Autoren wegen Zweifel an der Integrität eines Therapie-Zentrums alle dort behandelten 108 Patienten aus der Analyse entfernt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu einer Auswertung mit dieser Patientengruppe. Kato et al. [98] schlossen nur Patienten mit einem Adeno-Karzinom ein. Die Patientenzahl wurde in Kato et al.[98] von 600 auf 984 Patienten erhöht, da sich in der Kontrolle bessere Überlebenszeiten präsentierten als erwartet. Strauss et al. [183] verkleinerten ihre Fallzahl von 500 auf 384 Patienten, wegen zu langsamer Rekrutierung von geeigneten Patienten.

Bis auf acht Studien [93, 125, 133, 138, 141, 147, 160, 204] handelt es sich um multizentrische Studien. Die Art der Randomisierung wurde in zehn Studien [7, 51, 57, 94, 129, 137, 138, 141, 185, 187] detailliert beschrieben. Eine permutierte Blockrandomisierung wurde in den Arbeiten von Douillard et al. [51], Endo et al. [57], Imaizumi et al. [94], Ohta et al. [137], japanischen Lung Cancer Study Group [185] und Tada et al. [187] angewendet. Die Studien von Nakagawa et al. [129] und Arriagada et al. [7] arbeiteten mit dem Verfahren der Minimierung von Pocock und Simon. Nach der Randomisierung wurden in vielen Studien Patienten aus der Analyse entfernt. Meist geschah dies, da die Einschlusskriterien nicht oder nicht mehr erfüllt waren. Mit Ausnahme der Studie von Ichinose et al. [93] wurde dies in allen Studien beschrieben. In 18 Studien fand ein Ausschluss von bereits randomisierten Patienten statt [57, 58, 60, 94, 98, 99, 107, 125, 129, 130, 137, 160, 170, 183, 185, 187, 199, 204]. Der Anteil der ausgeschlossenen Patienten bewegte sich zwischen 0,8 und 9,6%, bei Ohta et al. [137] lag er bei 13,9%.

Angaben zur Stratifizierung fanden sich in 16 Studien [7, 43, 51, 57, 58, 60, 94, 98, 99, 129, 130, 137, 170, 183, 185, 200]. Die Art der Randomisierung wurde in den Studien von Park et al. [141] und Ou et al. [138] als einfache Randomisierung beschrieben. Über ein Drittel der Studien wurden nach dem Intention-to-treat-Prinzip analysiert [7, 27, 43, 51, 60, 125, 160, 170, 183, 200].

Das Therapieregime umfasste in fünf Studien zusätzlich eine postoperative Radiotherapie. Diese erfolgte bei Dautzenberg et al. [43], Keller et al. [99], Pisters et al. [147], in der japanischen Lung Cancer Study Group [185] und Scagliotti et al. [170] in beiden Gruppen standardisiert. Ebenfalls in beiden Gruppen, aber nicht

einheitlich, wurden Patienten in den Studien von Arriagada et al. [7], Douillard et al. [51], Felip et al. [60] und Waller et al. [200] additiv mit Radiotherapie behandelt. Eine Weiterbehandlung bei Auftreten eines Rezidivs war in allen Studien von den Vorgaben des Studiendesigns entbunden. In den meisten Studien wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt [7, 27, 43, 51, 57, 58, 60, 94, 98, 129, 130, 137, 138, 160, 170, 183, 187, 200]. Die geplante Teilnehmerzahl wurde in einigen Studien nicht erreicht [7, 43, 94, 129, 130, 138, 147, 183, 187, 200] - meist wegen zu langsamer Rekrutierung von geeigneten Patienten. Die im Rahmen des „Big Lung Trials“ entstandene Studie von Waller et al. [200] umfasste Patienten mit perioperativer Chemotherapie. Über 97% der Patienten wurden jedoch mit postoperativer Chemotherapie behandelt. Bei einer guten methodischen Qualität, wurde die Studie in die Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie aufgenommen. Eine Übersicht der methodischen Eigenschaften aller in die Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie eingehenden Studien, ist im Anhang in Tabelle A.4 eingefügt.

Einen signifikanten Überlebensvorteil unter adjuvanter Chemotherapie zeigten fünf der Einzelstudien [27, 51, 98, 138, 160]. Die Arbeiten stammen aus dem Zeitraum von 2004 bis 2010. Butts et al. [27] verwendeten eine Kombination aus Vinorelbin und Cisplatin. Darunter ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil mit einem Hazard Ratio von 0,78 (95%-KI 0,61 - 0,99; $p = 0,04$). Die Ergebnisse von Douillard et al. [51], unter Verwendung der gleichen Chemotherapie wie in Butts et al., waren mit einem Hazard Ratio von 0,80 (95%-KI 0,66 - 0,96; $p = 0,02$) ähnlich. Die älteste signifikante Studie von Kato et al. [98] aus dem Jahr 2004 therapierte nur an einem Adeno-Karzinom erkrankte Patienten mit Tegafur-Uracil. Der Hazard Ratio lag bei 0,71 (95%-KI 0,52 - 0,97; $p = 0,03$). Ein Hazard Ratio von 0,68 (95%-KI 0,47 - 0,98; $p = 0,04$) wurde in der Studie von Ou et al. [138] unter einer adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin und Vinorelbin oder Carboplatin und Paclitaxel angegeben. Roselli et al. [160] errechneten einen Hazard Ratio von 0,59 (95%-KI 0,38 - 0,93; $p = 0,02$). Die adjuvante Therapie bestand aus einer Kombination von Cisplatin und Etoposid.

Neben der Analyse aller geeigneten Studien, werden in der Meta-Analyse Studien verschiedener Qualität und unterschiedlichen Alters gegenübergestellt. Darüber

hinaus wird eine Subgruppenanalyse nach den Stadien des Bronchialkarzinoms durchgeführt.

Für die Meta-Analyse aller Level 1 und Level 2 Studien errechnet sich ein Hazard Ratio von 0,87 mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,83 bis 0,93 ($p = < 0,00001$). Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Abbildung 4.6. Bei alleiniger Betrachtung der qualitativ hochwertigen Studien (Level 1) liegt der Hazard Ratio bei 0,88 (95%-KI 0,82 - 0,95; $p = 0,001$). Der Forest Plot der Analyse der Studien mit Level 1b ist in Abbildung 4.7 zu sehen.

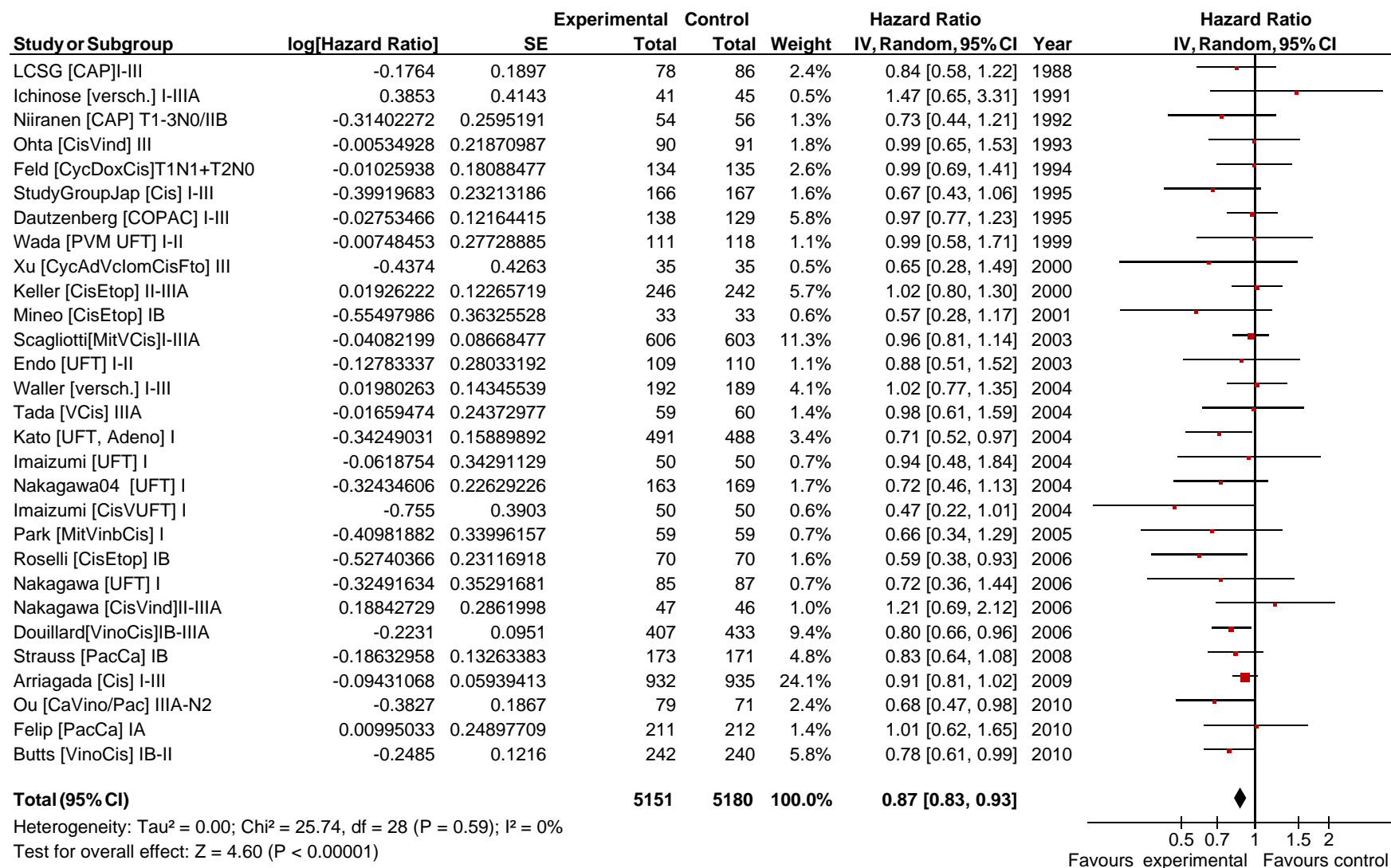


Abbildung 4.6: Forest Plot der Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie vs. OP - Level 1 + 2

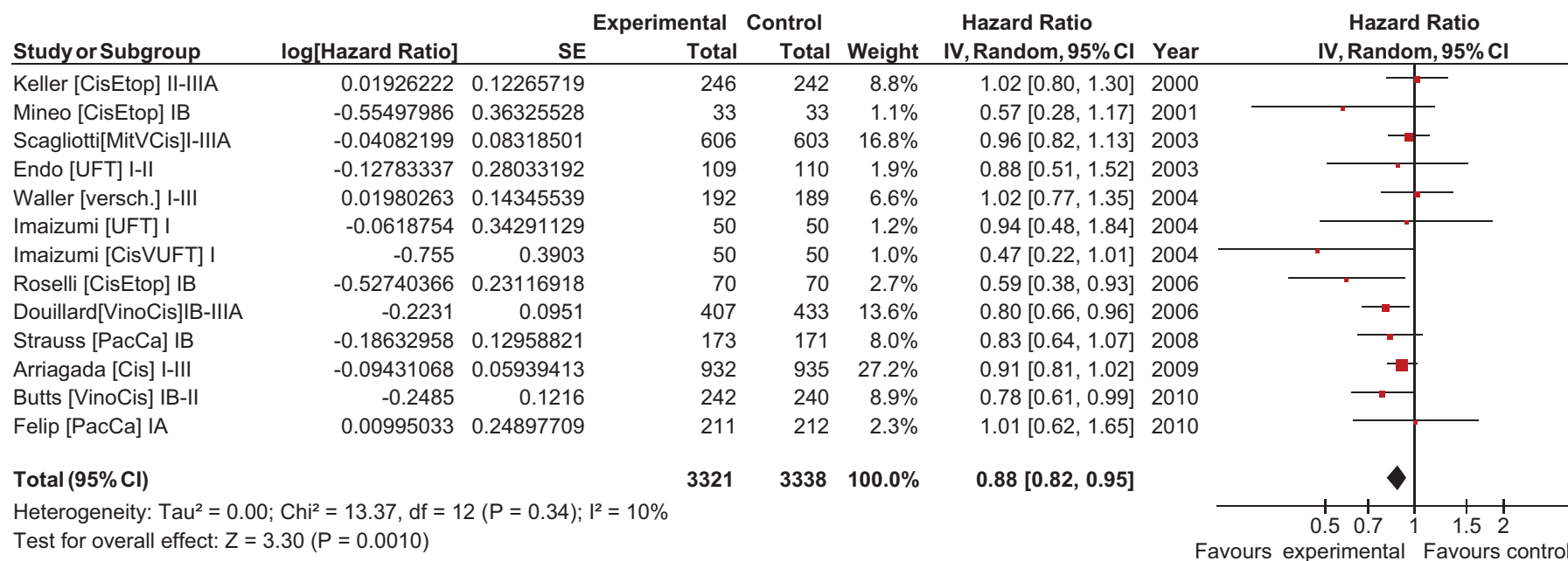


Abbildung 4.7: Forest Plot der Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie vs. OP - Level 1

Die Funnel Plots der Level 1 plus 2 Studien unter adjuvanter Chemotherapie und der Level 1 Studien sind, wie in Abbildung 4.8 und 4.9 zu sehen, symmetrisch und haben die Form eines umgedrehten Trichters. Sie liefern keinen Hinweis auf einen Publikationsbias.

4.2.3.1 Vergleich von älteren mit neueren Studien

Dazu wurden alle Studien ab dem Publikationsjahr 2004 zusammengefasst. Die Analyse umfasst insgesamt 16 Einzelstudien [7, 27, 51, 60, 94, 98, 129, 130, 138, 141, 160, 183, 187, 200] mit 6640 Patienten. Darunter sind zwei dreiar-mige Studien [94, 129]. Es zeigt sich eine, wenn auch marginale, Zunahme des Effekts. Der Hazard Ratio für alle Studien ab 2004 beträgt 0,84. Das 95%ige Konfidenzintervall reicht von 0,78 bis 0,91 ($p < 0.00001$). Neun Einzelstudien [7, 27, 51, 60, 94, 160, 183, 200] mit insgesamt 4677 Patienten können in die Analyse der Level 1b Studien einfließen. Der Hazard Ratio der Level 1 Studien ab 2004 liegt bei 0,85 (95%-KI 0,78 - 0,93; $p = 0,0006$). In Abbildung 4.10 und 4.11 sind die Ergebnisse dargestellt.

Bei Betrachtung alter Studien vor 2004 zeigt sich kein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit adjuvanter Chemotherapie (siehe Abbildung A.3 im Anhang).

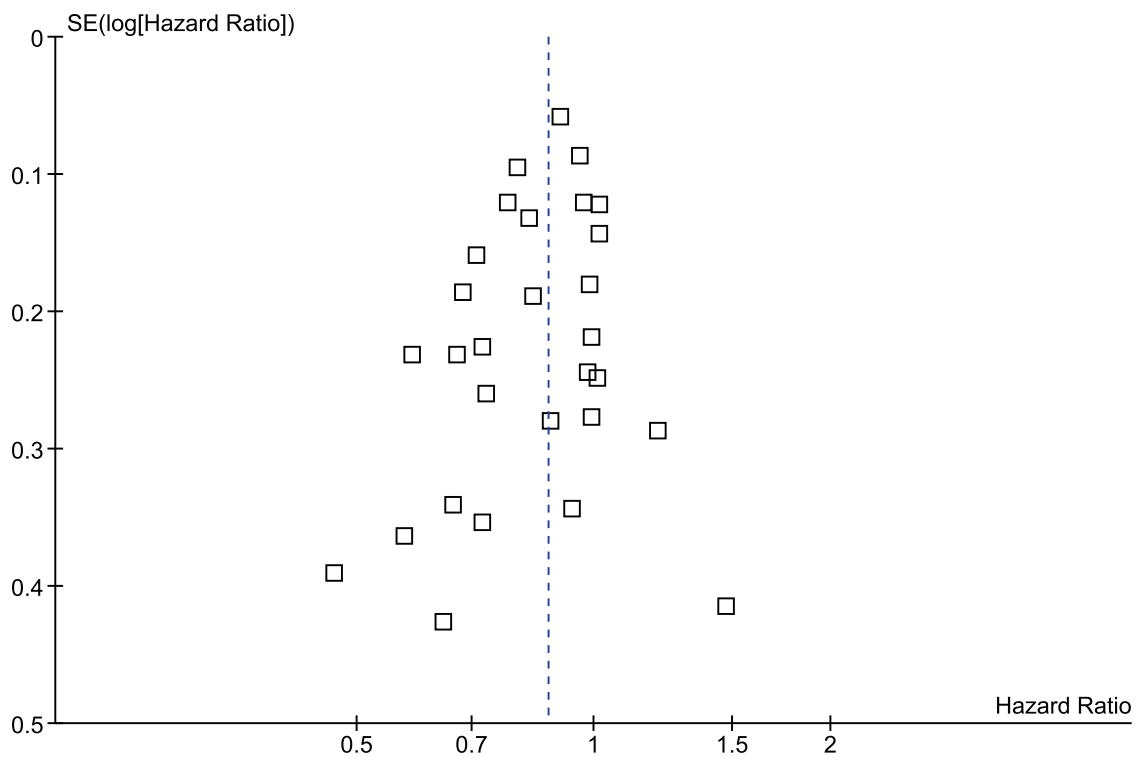


Abbildung 4.8: Funnel Plot der Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie vs. OP - Level 1 + 2 (13 Einzelstudien mit Level 1b, 17 mit Level 2b)

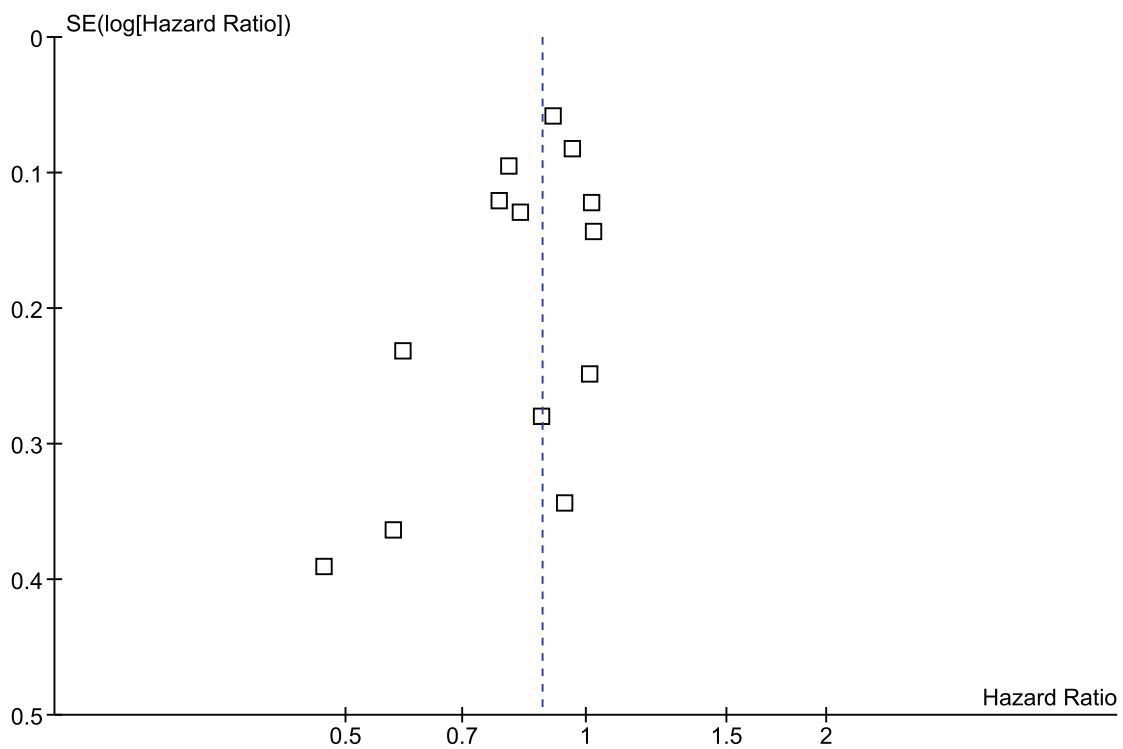


Abbildung 4.9: Funnel Plot der Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie vs. OP - Level 1 (13 Einzelstudien mit Level 1b)

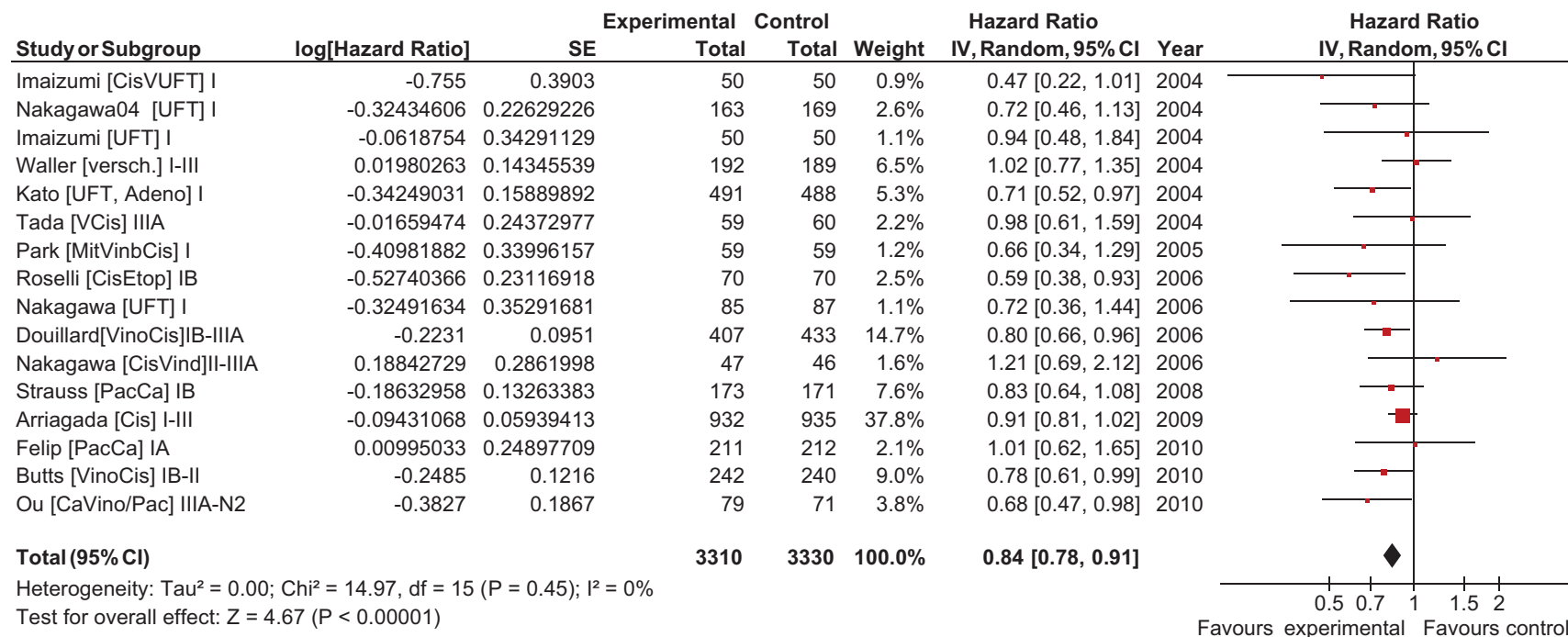


Abbildung 4.10: Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie ab dem Jahr 2004 - Level 1 + 2

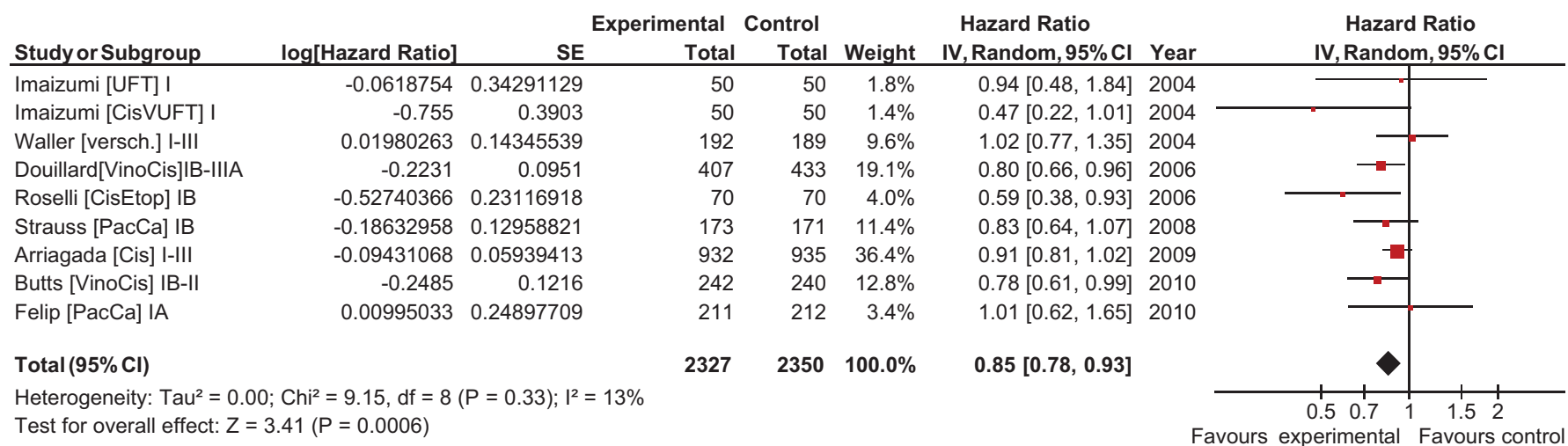


Abbildung 4.11: Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie ab dem Jahr 2004 - Level 1

4.2.3.2 Vergleich des Effektes in verschiedenen Stadien des Bronchialkarzinoms

Die Subgruppenanalysen wurden für die Stadien I, IB, II, III durchgeführt, jeweils mit Vergleich der verschiedenen Qualitätsniveaus der Studien. Viele Studien lieferten keine detaillierte Auswertung nach den Stadien des Bronchialkarzinoms. Es wurden alle Studien mit auswertbaren Einzeldaten für die jeweiligen Stadien einbezogen. Als Basis diente die Angabe des Hazard Ratios und der Kaplan-Meier-Kurve (Parmar-Methode). Waren Daten zu 'observed' number of events (O), 'expected' number of events (E) und Varianz angegeben, wurde der Hazard Ratio nach der Peto-Methode berechnet. Hier wurde ebenfalls der Review-Manager verwendet. Letztere Methode fand in der Berechnung des Hazard Ratios in der Untergruppenanalyse der Studie von Waller et al. [200] Verwendung.

4.2.3.3 Stadium I

In Stadium I konnten sieben Untergruppen [7, 27, 51, 129, 141, 170, 200] und sieben vollständige Studien [60, 94, 98, 125, 130, 160, 183] mit insgesamt 4501 Patienten erfasst werden. Darunter befindet sich eine dreiarmlige Studie von Imaizumi et al. [94] mit 2 Therapiegruppen. Die Subgruppenanalyse für das Stadium I aus den Level 1 plus Level 2 Studien ergibt einen Hazard Ratio von 0,86 (95%-KI 0,77 - 0,96; $p = 0,007$). Damit zeigt das Ergebnis einen signifikanten Überlebensvorteil unter adjuvanter Chemotherapie. Abbildung 4.12 enthält den dazugehörigen Forest Plot.

Werden nur Level 1 Studien berücksichtigt, gehen elf Einzelstudien, [7, 27, 51, 60, 94, 125, 160, 170, 183, 200], darunter eine dreiarmlige Studie [94], mit einer Summe von 2900 Patienten in die Analyse ein. Die Subgruppenanalyse der mit Level 1b bewerteten Studien in Stadium I zeigt keinen signifikanten Vorteil für adjuvante Chemotherapie. Der Hazard Ratio beträgt 0,91. Das 95%ige Konfidenzintervall reicht von 0,80 bis 1,03 ($p = 0,12$). Das Konfidenzintervall umschließt die Zahl 1, wie in Abbildung 4.13 dargestellt, das Ergebnis ist somit nicht signifikant.

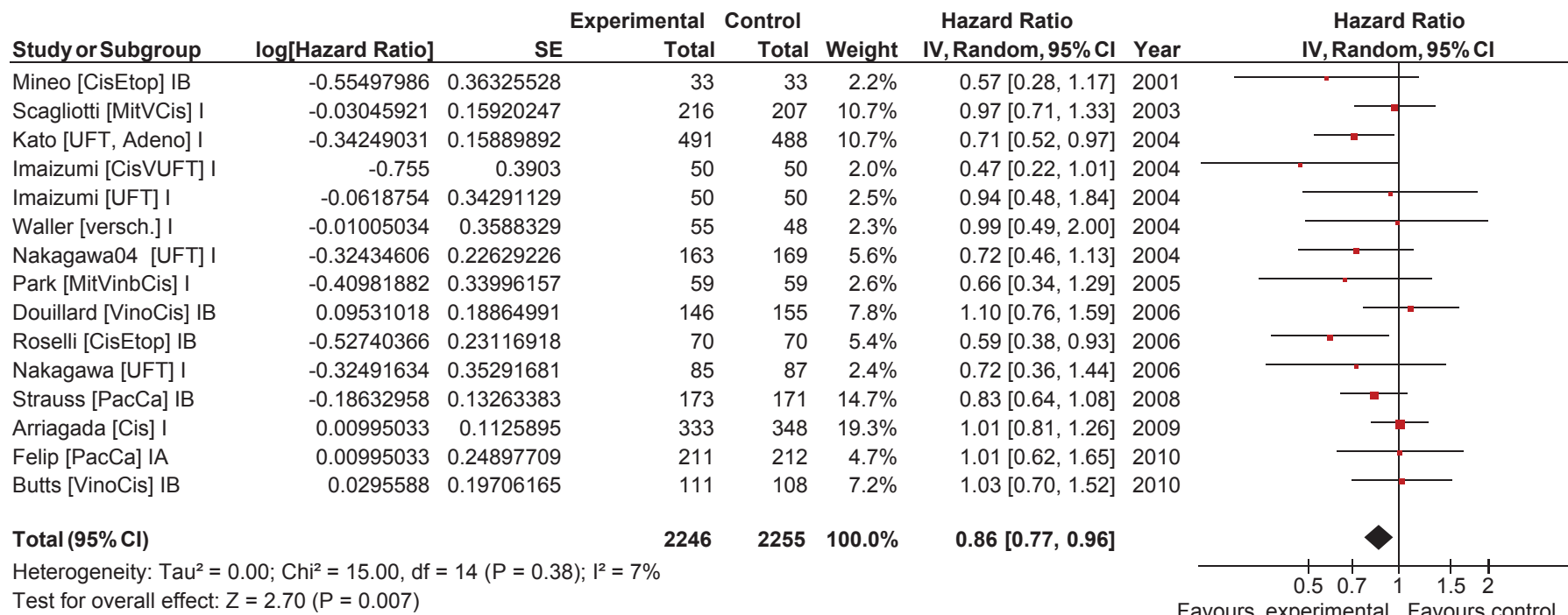


Abbildung 4.12: Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium I - Level 1 + 2

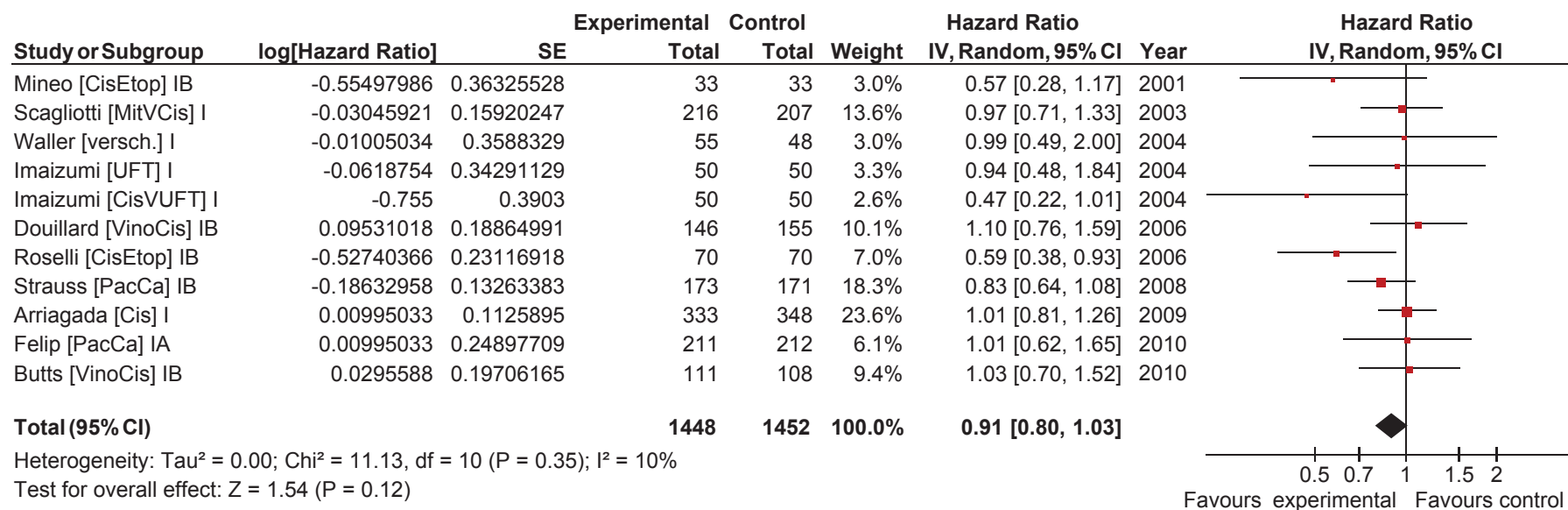


Abbildung 4.13: Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium I - Level 1

Die Betrachtung der neueren Studien ab 2004 liefert keine relevanten Unterschiede, sowohl für alle Studien (siehe Abbildung A.4, Anhang) als auch für Level 1 Studien (siehe Abbildung A.5, Anhang). Eine Auswertung der Studien vor 2004 war nicht aussagekräftig, da nur zwei Studien in diesen Zeitraum fallen.

4.2.3.4 Stadium IB

Eine Analyse getrennt in Stadium IA und IB war nur für Stadium IB möglich. Viele Publikationen lieferten keine detaillierten Ergebnisse der einzelnen Stadien. Dadurch ist die Anzahl auf fünf auswertbare Untergruppen [27, 51, 125, 160, 183] mit 1070 Patienten reduziert. Die Auswertung der Überlebenszeiten im Stadium IB ergibt einen Hazard Ratio von 0,84 mit einem 95%-igen Konfidenzintervall von 0,67 bis 1,06 ($p = 0,15$). Daraus resultiert kein signifikanter Überlebensvorteil im Stadium IB, wie in Abbildung 4.14 ersichtlich ist.

Eine Analyse der neueren Studien ab 2004 erfasst nur eine vorher eingeschlossene Studie aus dem Jahr 2001 [125] nicht. Die eingehenden Studien stammen aus den Jahren 2006 bis 2010. Mit einem Hazard Ratio von 0,88 (95%-KI 0,69 - 1,11; $p = 0,27$) bekräftigt das Ergebnis, dass eine adjuvante Chemotherapie im Stadium IB keinen Überlebensvorteil aufweist - siehe Abbildung A.6, im Anhang.

4.2.3.5 Stadium II

In die Subgruppenanalyse der Patienten im Stadium II werden sechs Studien (Level 1 plus Level 2) [7, 27, 51, 133, 170, 200] mit insgesamt 1829 Patienten eingeschlossen. Der Hazard Ratio beträgt 0,82, das 95%ige Konfidenzintervall reicht von 0,71 bis 0,96 ($p = 0,01$). Neben dem signifikanten Überlebensvorteil bei Betrachtung aller Studien, zeigt sich bei alleiniger Analyse der Level 1 Studien ein signifikantes, aber grenzwertiges Ergebnis. Die Analyse der Untergruppen von fünf auswertbaren Level 1b Studien [7, 27, 51, 170, 200] ergibt einen Hazard Ratio von 0,83 (95%-KI 0,70 - 0,99; $p = 0,04$). Das 95%ige Konfidenzintervall gelangt mit seiner Obergrenze von 0,99 fast an die Zahl 1. Die dazugehörigen Forst-Plots sind in Abbildung 4.15 und 4.16 eingefügt. Eine Unteranalyse in Stadium IIA und IIB, war aufgrund von zu wenigen Studien mit detaillierten Angaben nicht möglich.

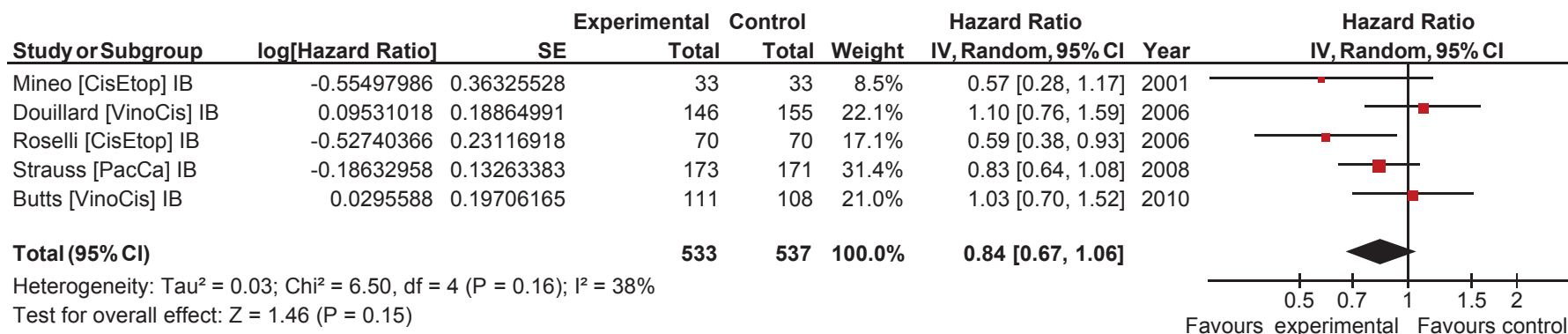


Abbildung 4.14: Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium IB - Level 1 + 2

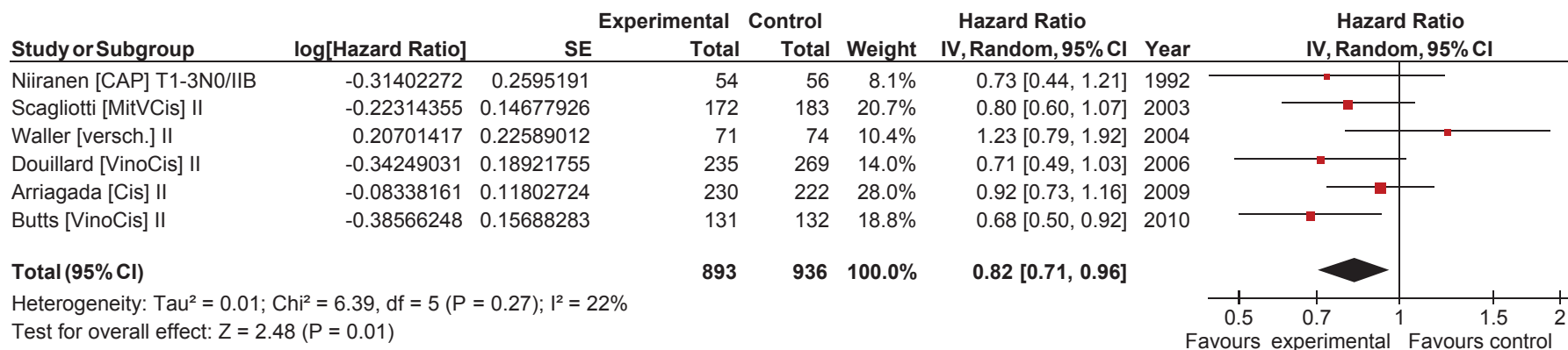


Abbildung 4.15: Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium II - Level 1 + 2

4.2.3.6 Stadium III

Die Analyse aller Patienten im Stadium III beinhaltet Überlebensdaten aus neun Studien [7, 51, 137, 138, 147, 170, 187, 200, 204] mit 2061 Patienten. Es resultiert ein signifikanter Überlebensvorteil für die Behandlung mit adjuvanter Chemotherapie - der Hazard Ratio beträgt 0,86 (95%-KI 0,75 - 0,98; $p = 0,02$). Eine Analyse der Level 1 Studien wurde nicht durchgeführt, da die Mindestanzahl von fünf Studien nicht erreicht wurde. Die Ergebnisse der Level 1 plus Level 2 Studien sind in 4.17 zu sehen. Die Stadien IIIA und IIIB konnten nicht getrennt berechnet werden, da es in den Studien ebenfalls an auswertbaren Angaben mangelte.

Eine Berechnung ohne die jeweiligen Einzelgruppen der drei- und vierarmigen Studien zeigt keine signifikanten Unterschiede. Ebenso ergibt die Durchführung der Meta-Analyse ohne die Studie von Kato et al. [98] (nur Patienten mit Adeno-Karzinom eingeschlossen) keine signifikante Veränderung des Gesamtergebnisses.

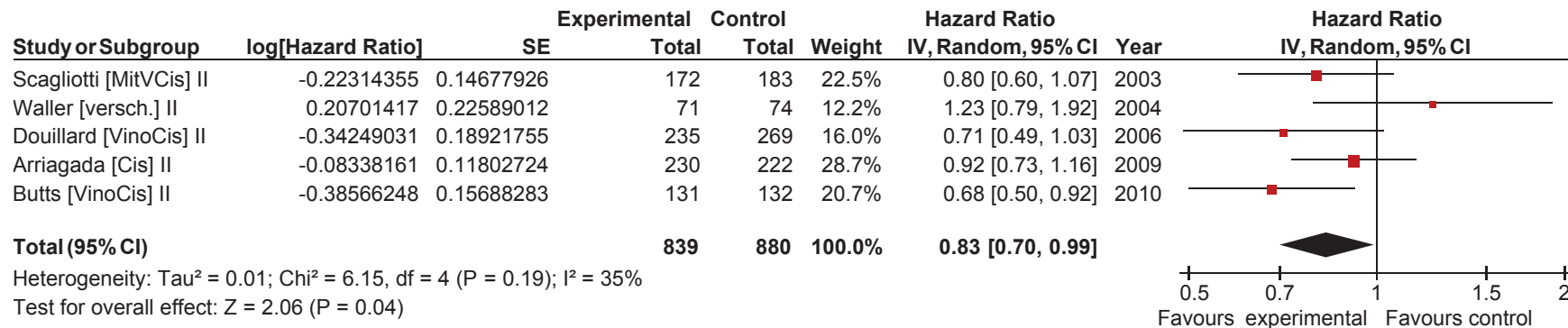


Abbildung 4.16: Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium II - Level 1

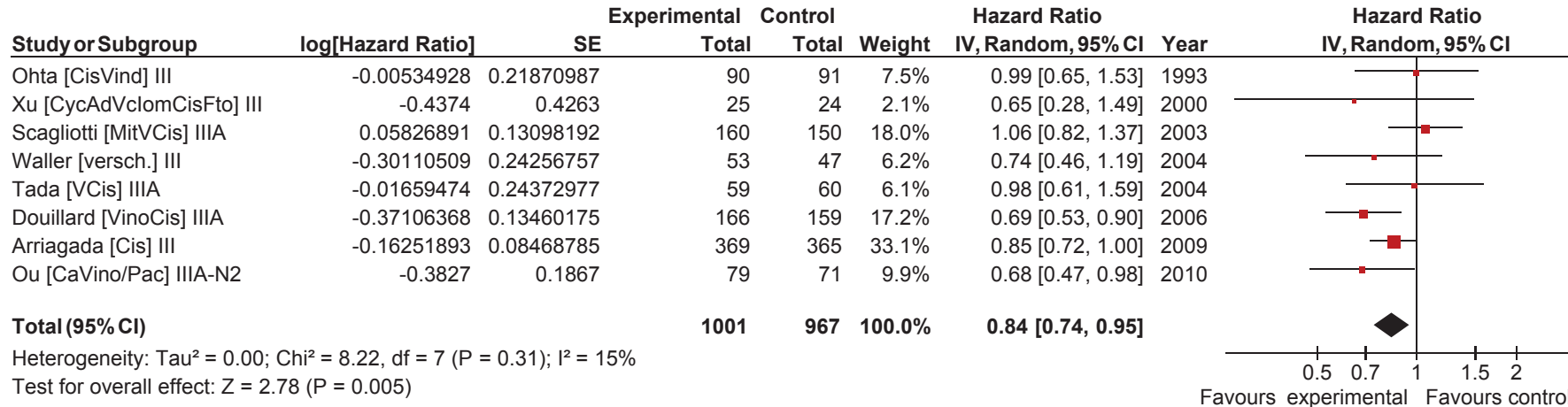


Abbildung 4.17: Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium III - Level 1 + 2

4.3 Gemcitabin kombiniert mit Platin gegenüber anderen Chemotherapiekombinationen

4.3.1 Literaturrecherche

Die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit einer Kombination aus Gemcitabin und einem platinhaltigen Chemotherapeutikum in einer Behandlungsgruppe ergab 303 Treffer. Nach Durchsicht der Titel und Abstracts wurden 252 Studien ausgeschlossen. Eine manuell gefundene Studie von Sandler et al. [166] wurde in die Bewertung aufgenommen. Die Abbildung 4.18 zeigt die Suchstatistik der Meta-Analyse zu der Kombination aus Gemcitabin plus einer platinhaltigen Substanz.

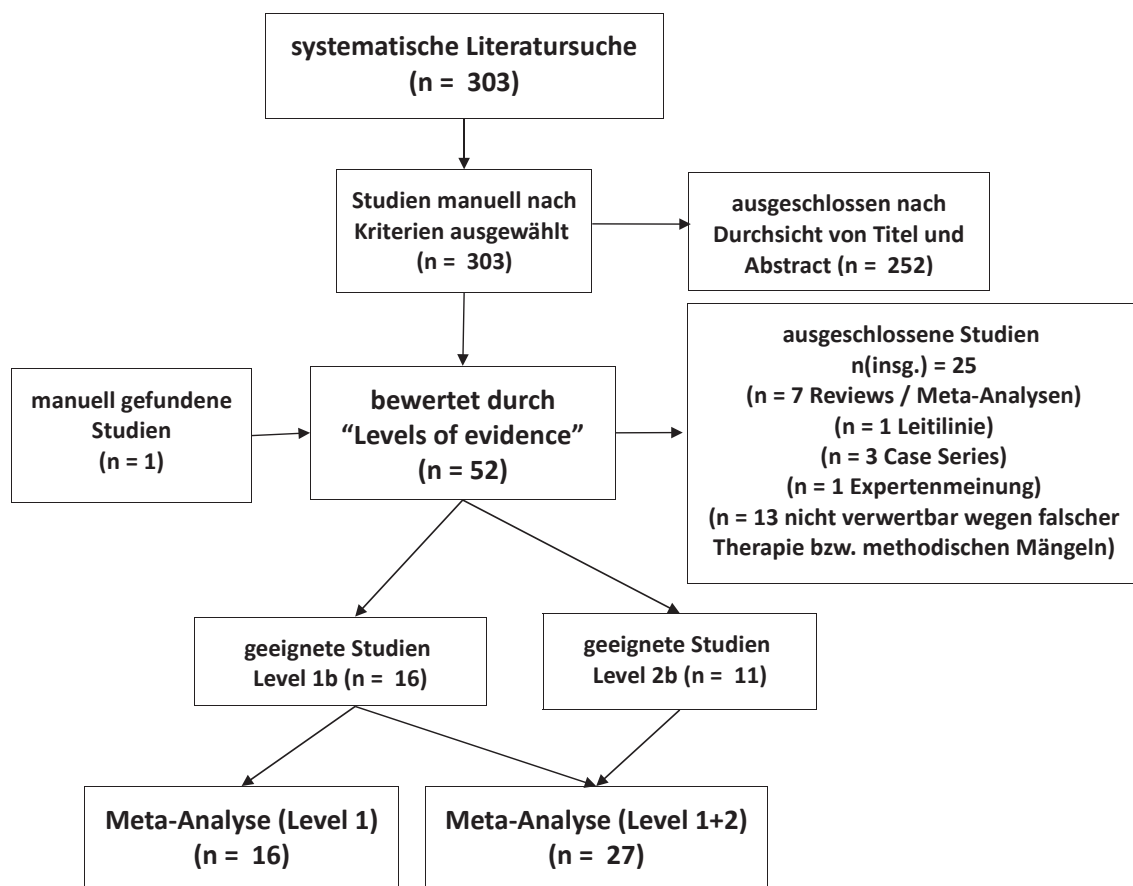


Abbildung 4.18: Flowdiagramm: Suchstatistik der Meta-Analyse zu Gemcitabin kombiniert mit Platin vs. anderen Chemotherapieregimes

4.3.2 Bewertung der Studien

Unter den 52 nach Levels of Evidence bewerteten Studien waren drei mit Level 4 bewertete Case Series [86, 91, 207] und ein narrativer Review [186], fünf Meta-Analysen (Level 1a) [4, 76, 112, 115, 150] und eine Expertenmeinung (Level 5) [128]. Insgesamt wurden 40 randomisierte kontrollierte Studien bewertet. Level 1b erhielten 25 Studien [3, 16, 17, 28, 35, 37, 40, 73, 82, 96, 104, 119, 121, 134, 164, 165, 169, 171, 173, 175, 178, 192, 194, 198, 201], weitere 15 wurden mit Level 2b beurteilt [13, 30, 31, 41, 54, 74, 75, 90, 108, 126, 136, 166, 172, 196, 205].

4.3.3 Ergebnisse der Meta-Analyse und Beschreibung der eingeschlossenen Studien

In die Meta-Analyse der Level 1 Studien gehen 16 Originalarbeiten mit Level 1b [3, 28, 37, 40, 82, 104, 134, 164, 165, 169, 171, 175, 178, 192, 194, 201] mit 8534 Patienten ein. Unter diesen Studien sind fünf dreiarmlige Studien [3, 37, 169, 178, 194], sodass die Analyse insgesamt 21 Einzelvergleiche umfasst. Die Meta-Analyse aller Studien besteht aus 27 Studien [3, 28, 31, 37, 40, 41, 74, 75, 82, 90, 104, 108, 126, 134, 136, 164, 165, 166, 169, 171, 172, 175, 178, 192, 194, 201, 205]. Sie beinhaltet fünf dreiarmlige Studien [3, 37, 169, 178, 194] und eine vierarmige Studie [172]. In die Analyse aller Studien gehen 12486 Patienten aus 34 Einzelvergleichen ein.

Nur zwei der Einzelvergleiche aus der Studie von Schiller et al. [172] wurden aufgenommen, jeweils eine Therapiegruppe mit Cisplatin und Carboplatin. Die weiteren Therapievergleiche unterschieden sich lediglich in der Platinverbindung und erzielten vergleichbare Ergebnisse. Anstatt Cisplatin wurde Carboplatin verwendet und umgekehrt. Eine Hinzunahme mehrerer vergleichbarer Therapiegruppen aus einer Studie hätte ein erhöhtes Verzerrungsrisiko. Dieses Vorgehen stimmt mit der Meta-Analyse von Jiang et al. [95] zum Vergleich von Cisplatin und Carboplatin überein. In der Therapie des NSCLC konnten sie zwischen beiden Substanzen keinen signifikanten Überlebensunterschied nachweisen.

Die Parmar-Methode wurde zur Berechnung des Hazard Ratios bei der Mehrheit der Studien angewendet [3, 28, 31, 37, 40, 41, 74, 75, 82, 108, 126, 136, 164, 165, 166, 169, 171, 172, 178, 192, 194, 201, 205]. Nach dem Intention-to-treat-Prinzip

wurden 17 Studien [28, 37, 40, 74, 82, 104, 134, 136, 164, 165, 169, 171, 175, 178, 192, 194, 201] ausgewertet. Eine parallel zur Chemotherapie gegebene Radiotherapie wurde in keiner der Studien beschrieben. Die Erlaubnis zur Bestrahlung nach Beendigung der geplanten Therapie war in fast allen Studien beschrieben. In zwölf der verwendeten Studien wurde die Art der Randomisierung angegeben. Sie wurde in vier Studien [3, 41, 110, 175] als permutierte Blockrandomisation und in acht Studien [37, 40, 90, 136, 165, 169, 171, 178] als Minimierung nach Pocock und Simon angegeben. 19 Studien [3, 28, 37, 40, 41, 82, 108, 126, 134, 136, 164, 165, 169, 171, 175, 178, 192, 194, 205] führten die verwendeten Kriterien zur Stratifizierung an. Auskunft über das Medium zur Mitteilung der Gruppenzugehörigkeit wurde drei mal gegeben [82, 165, 175]. Das Studienprotokoll wurde bei Comella et al. [37] wegen fehlendem Therapievorteil unter der Doppeltherapie mit Cisplatin und Vinorelbin geändert. Dieser Therapiearm wurde vorzeitig beendet, die Rekrutierung von Patienten zu den beiden anderen Gruppen wurde wie geplant weitergeführt. Die Studie von Chang et al. [31] wurde monozentrisch durchgeführt. In vier Studien wurde die Anzahl der beteiligten Zentren nicht beschrieben [74, 90, 108, 205]. Neun Studien schlossen nach der Randomisierung keine Patienten aus [37, 126, 134, 165, 166, 175, 194, 201, 205]. In den anderen Studien bewegte sich die Zahl der ausgeschlossenen Patienten zwischen 1 und 60, der prozentuale Anteil an der Gesamtpopulation reichte von 0,8% bis 12,2%. Die meisten Studien bewegten sich im unteren Bereich bis 5,8%. Nur die Studien von Chang et al. [31] und Kosmidis et al. [104] erreichten höhere Werte von 12,2% bzw. 11,7%. Meist wurden nicht zutreffende Einschlusskriterien als Ursache beschrieben. Die methodischen Eigenschaften der eingeschlossenen Studien sind im Anhang in Tabelle A.6 dargestellt.

Fünf der eingeschlossenen Studien zeigten signifikante Ergebnisse. Sederhom et al. [175], Sandler et al. [166] und Smit et al. [178] sprechen sich für die Kombination aus Gemcitabin plus Platin aus. Eine Studie zeigte einen Überlebensvorteil der Therapiegruppe behandelt mit Mitomycin, Ifosfamid und Cisplatin [165], eine andere für Gemcitabin plus Epirubicin [90]. Die Teilnehmerzahl der einzelnen Studien reichte von der kleinsten Studie mit 83 [31] bis zu 1669 Teilnehmern in der größten [171].

In der Meta-Analyse aller Studien errechnet sich ein Hazard Ratio von 1,05 (95%-KI 0,99 - 1,11; $p = 0,08$). In der Auswertung der Level 1b Studien erreicht der Hazard Ratio einen Wert von 1,02 (95%-KI 0,96 - 1,09; $p = 0,47$). Dies ergibt sowohl bei Betrachtung aller Studien, als auch der hochwertigen Studien (Level 1b) keinen signifikanten Überlebensvorteil für Kontrolle oder experimentelle Gruppe. Die Kontrollgruppe, also die Kombination aus Gemcitabin und Platin, zeigt jedoch eine Tendenz zu längeren Überlebenszeiten. Die Ergebnisse der Meta-Analyse aller Studien sind in Abbildung 4.19, die der Level 1 Studien in Abbildung 4.20 zu sehen. Die Betrachtung neuerer Studien ab 2004 liefert im Bereich der Studien mit Level 1b einen Hazard Ratio von 1,01 (95%-KI 0,92 - 1,11; $p = 0,82$), die aller Studien beträgt 1,02 (95%-KI 0,94 - 1,10; $p = 0,68$), siehe Abbildung A.7 und A.8 im Anhang.

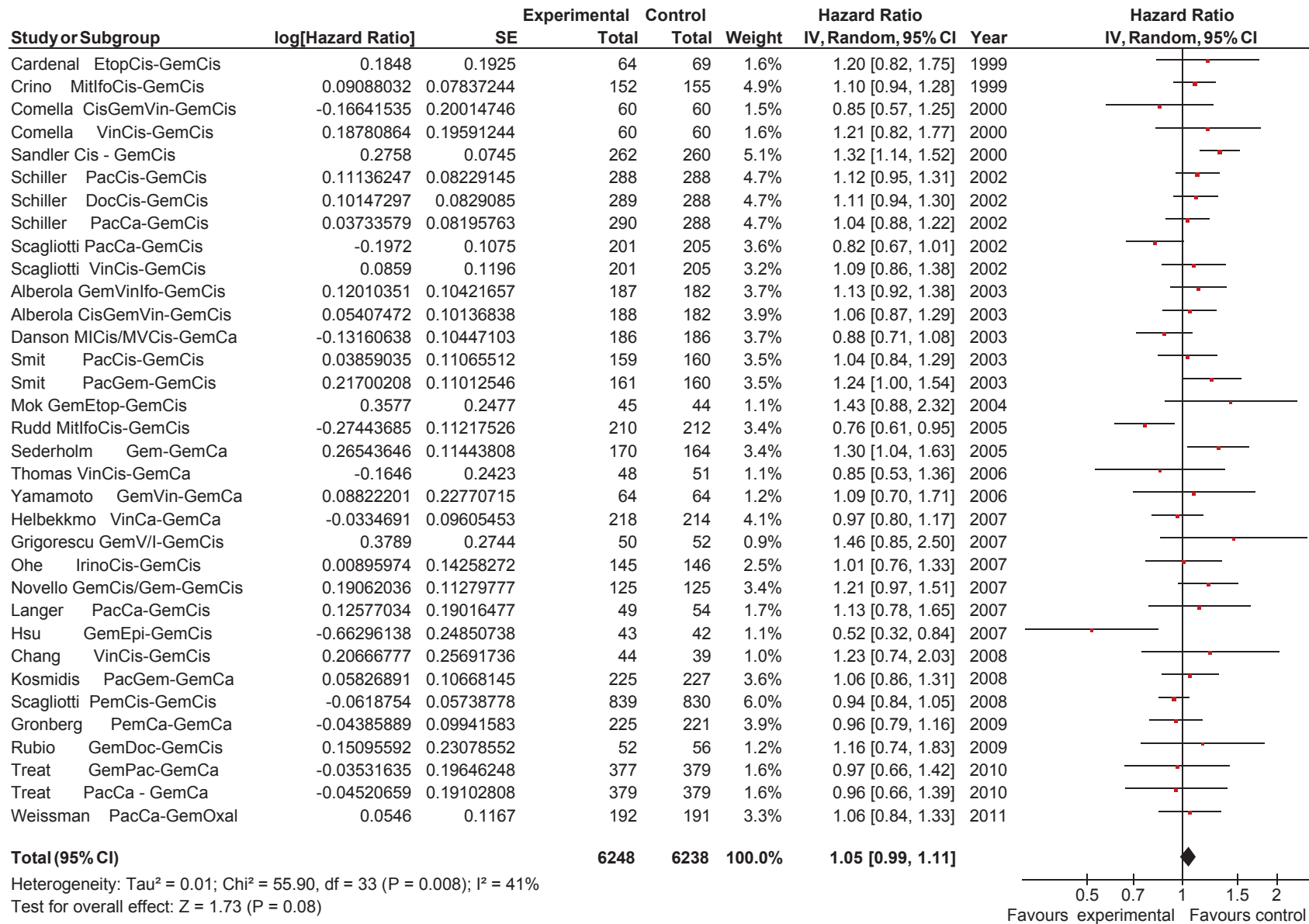


Abbildung 4.19: Forest Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombinationen vs. Gemcitabin und Platin - Level 1 + 2

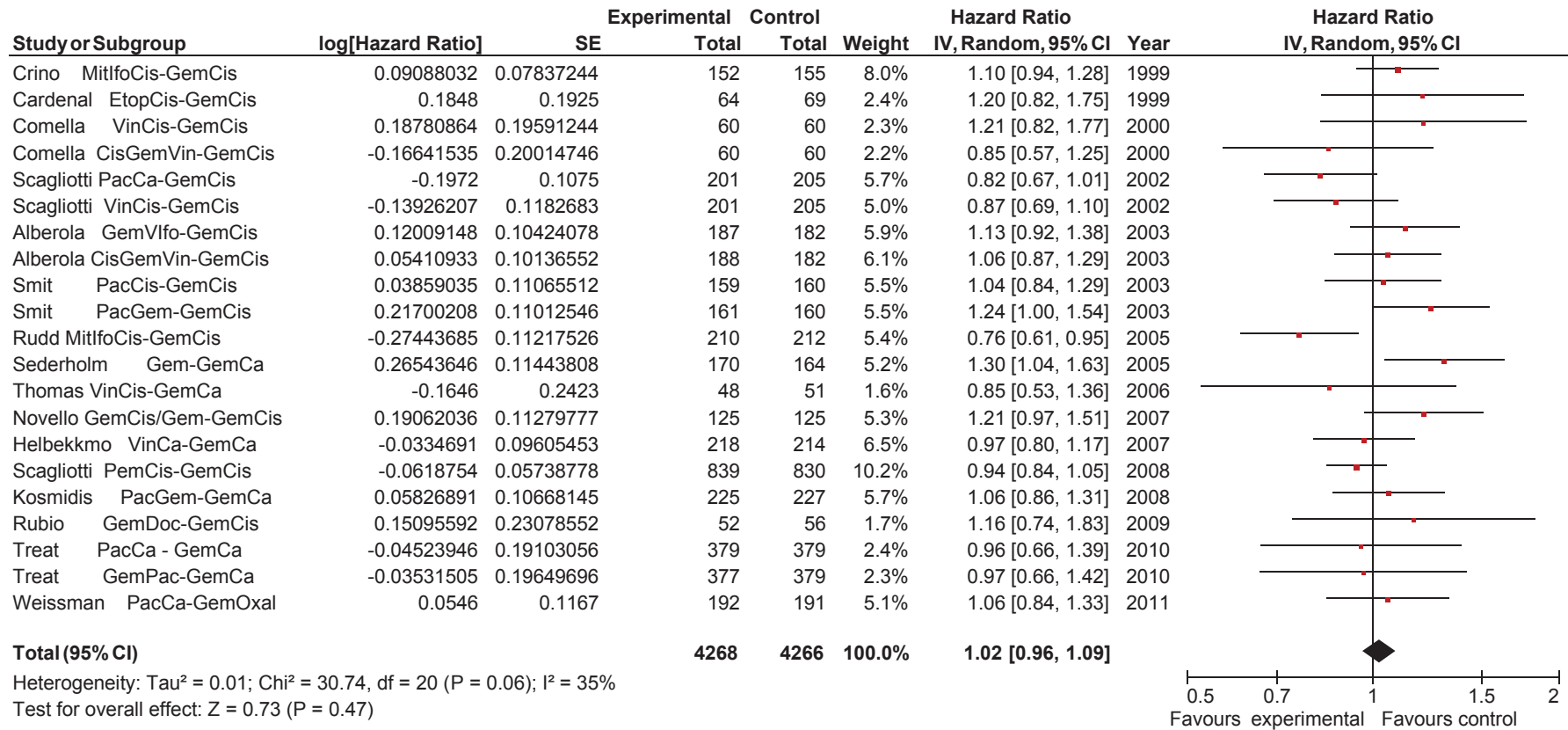


Abbildung 4.20: Forest Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombinationen vs. Gemcitabin und Platin - Level 1

Die Funnel Plots der Meta-Analyse sind in Abbildung 4.21 und 4.22 dargestellt. Die Graphik lässt auf eine symmetrische Verteilung schließen, hat aber nicht die optimale Form eines umgekehrten Trichters. Ein Publikationsbias ist daher nicht auszuschließen. Die Werte für I^2 , als Hinweis für eine Heterogenität, liegen in der Analyse aller Studien bei 41%. Für die Analyse der Level 1 Studien errechnet sich ein Wert von 35%.

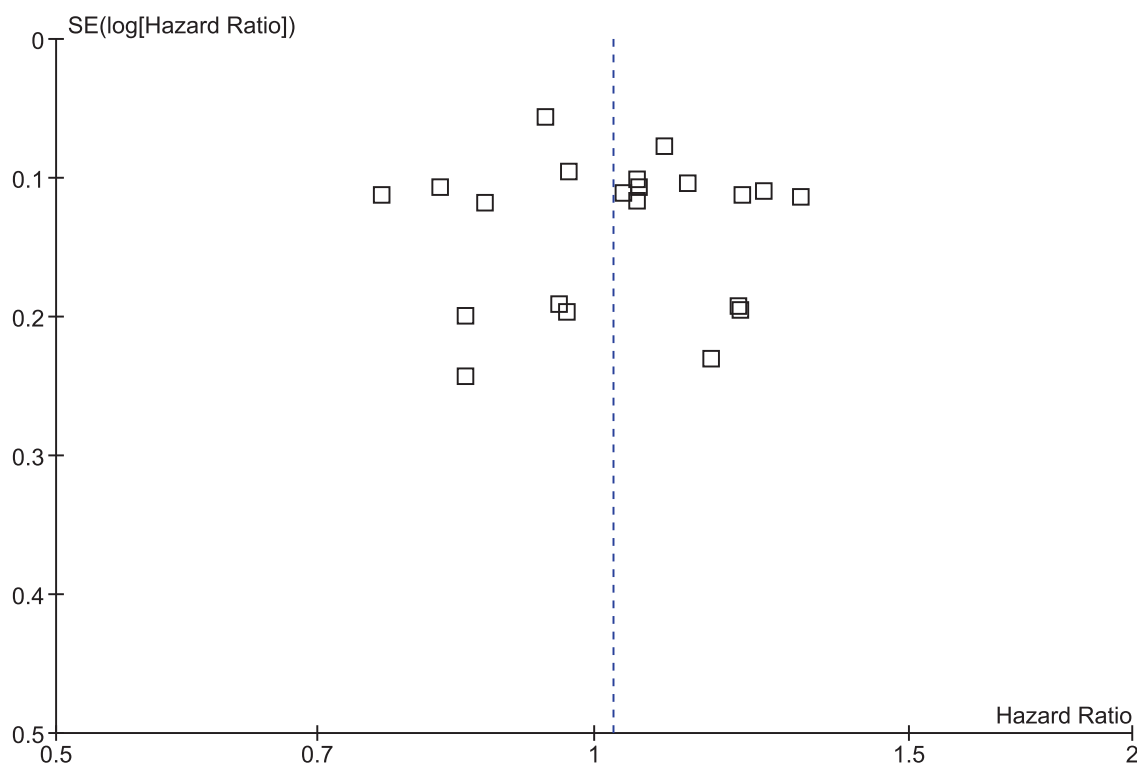


Abbildung 4.21: Funnel Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombinationen vs. Gemcitabin und Platin - Level 1 (21 Einzelstudien)

Die gegenübergestellten experimentellen Gruppen sind aufgrund der verschiedenen Therapieschemata inhomogen. Es wurden zusätzlich Untergruppenanalysen erstellt und vergleichbare Gruppen zusammengefasst.

4.3.3.1 paclitaxelbasierte gegenüber gemcitabinbasierte Chemotherapie, jeweils in Kombination mit Platin

Die Subgruppenanalyse umfasst zehn Einzelstudien [104, 108, 169, 172, 178, 194, 201] mit 4676 Patienten. Darunter befinden sich drei dreiarmlige Studien [172, 178, 194]. Der Hazard Ratio beträgt 1,05. Das 95%ige Konfidenzintervall umschließt die Zahl 1 mit einem unteren Wert von 0,98 und einem oberen Wert von 1,12 ($p = 0,21$), siehe Abbildung 4.23. Unter Einschluss von sieben mit Level

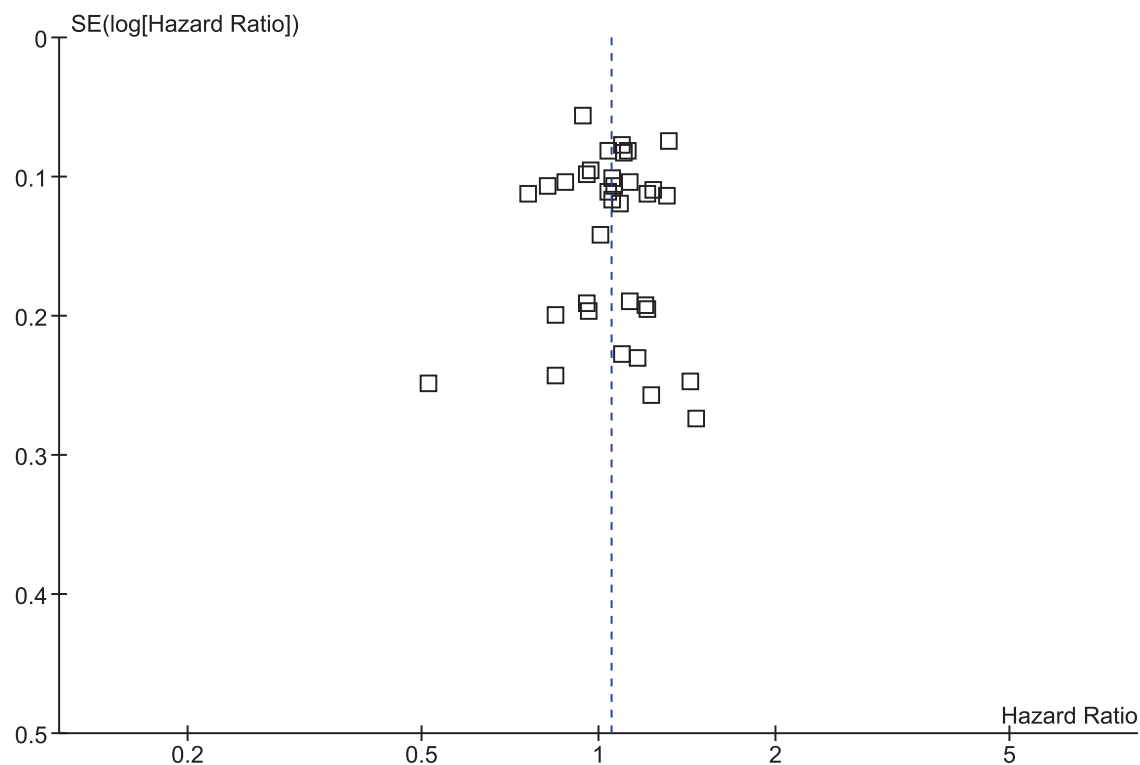


Abbildung 4.22: Funnel Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombinationen vs. Gemcitabin und Platin - Level 1 + 2 (21 Einzelstudien mit Level 1b, 13 Einzelstudien mit Level 2b)

1b bewerteten Einzelstudien [104, 169, 178, 194, 201] zeigt sich ein ähnliches Ergebnis mit einem Hazard Ratio von 1,02 (95%-KI 0,92 - 1,14; $p = 0,67$), siehe Abbildung 4.24.

Drei Studien beinhalten in der experimentellen Gruppe eine Kombination aus Paclitaxel und Gemcitabin [104, 178, 194]. Um die Gegenüberstellung einer paclitaxelhaltigen und einer gemcitabinhaltigen Chemotherapie nicht zu verfälschen, wurde eine Berechnung ohne diese Studien durchgeführt. Unter Einschluss aller Studien, als auch bei alleiniger Betrachtung der Level 1 Studien zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse. Der Hazard Ratio aller einschließbaren Studien beträgt 1,02 (95%-KI 0,95 - 1,11; $p = 0,56$) und der Level 1 Studien 0,96 (95%-KI 0,85 - 1,09; $p = 0,53$). Die dazugehörigen Forest Plots befinden sich in Abbildung A.9 und A.10 im Anhang. Anhand der Ergebnisse ist kein relevanter Überlebensunterschied zu erkennen.

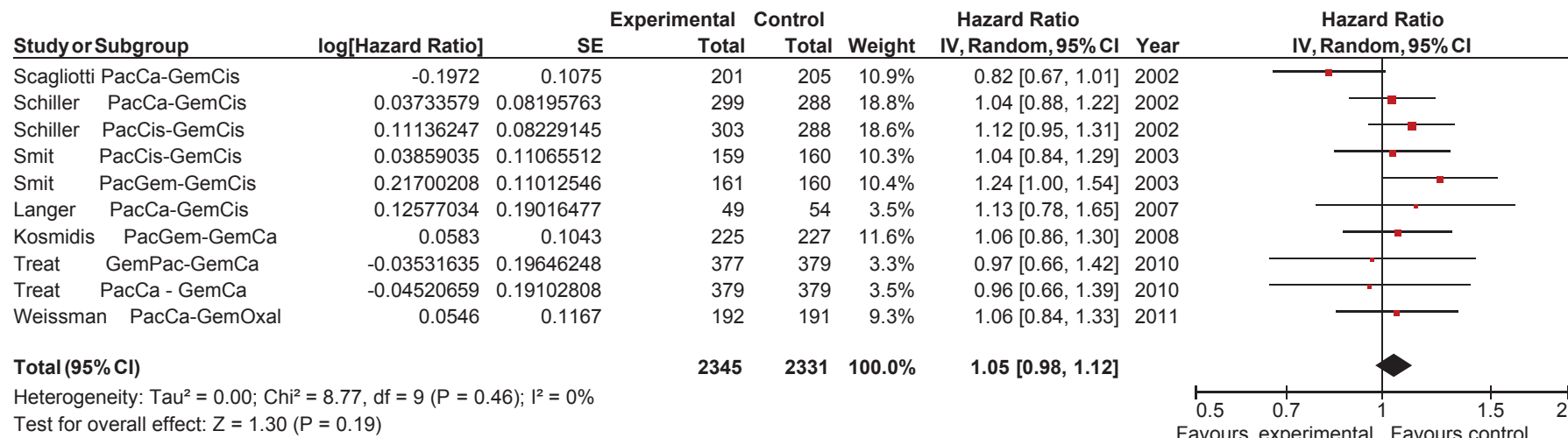


Abbildung 4.23: Forest Plot der Subgruppenanalyse von Gemcitabin vs. Paclitaxel, jeweils in Kombination mit Platin - Level 1 + 2

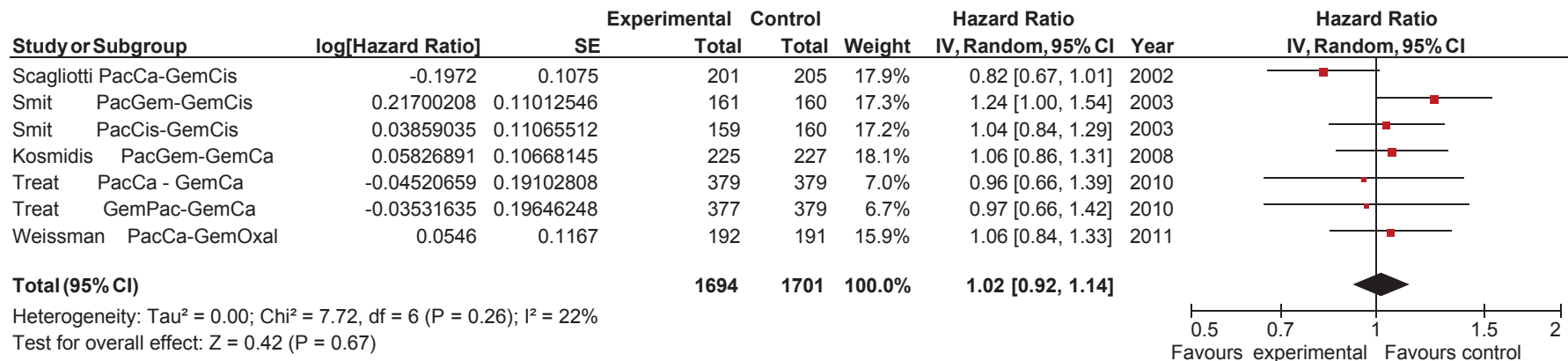


Abbildung 4.24: Forest Plot der Subgruppenanalyse von Gemcitabin vs. Paclitaxel, jeweils in Kombination mit Platin - Level 1

4.3.3.2 Vergleich von Vinkaalkaloiden mit der Kombination aus Gemcitabin und Platin

In zahlreichen Studien wird die experimentelle Gruppe mit einer Kombination aus Vinkaalkaloiden behandelt [3, 31, 37, 41, 74, 82, 169, 192, 205]. Die Studien von Alberola et al. [3] und Comella et al. [37] sind dreiarmlige Studien und gehen jeweils mit zwei Einzelstudien in die Analyse ein. In zehn der elf beteiligten Einzelvergleiche handelt es sich um Vinorelbin, in einer Studie [41] um Vinblastin. Meist wurde es in Kombination mit einem platinhaltigen Chemotherapeutikum [31, 37, 41, 82, 169, 192] eingesetzt. In der Studie von Danson et al. wurde zusätzlich mit Mitomycin behandelt. Die Behandlung der experimentellen Gruppe in der Studie von Alberola et al. [3] bestand aus einer Dreierkombination mit Gemcitabin, Ifosfamid und Vinblastin, die andere Gruppe aus Gemcitabin, Vinorelbin und Cisplatin. Der Hazard Ratio des Vergleiches von vinkaalkaloidbasierter gegenüber gemcitabinbasierter Therapie aus Level 1b und 2b Studien (2601 Patienten) beträgt 1,03 (95%-KI 0,94 - 1,11; $p = 0,55$). Es zeigt sich kein signifikanter Überlebensvorteil einer Therapiegruppe. Die Darstellung der Ergebnisse ist unter Abbildung 4.25 eingefügt.

Die Analyse der Studien mit Level 1b umfasst sieben Einzelvergleiche aus fünf Studien [3, 37, 82, 169, 192] mit 1916 Patienten. Darunter befinden sich zwei dreiarmlige Studien [3, 37]. Die alleinige Analyse der Level 1 Studien ergibt, mit einem Hazard Ratio von 1,04 (95%-KI 0,95 - 1,14; $p = 0,43$), ebenfalls keinen signifikanten Überlebensunterschied. Der Forest Plot ist in Abbildung 4.26 eingefügt.

Fünf Einzelstudien behandelten auch in der Vinkaalkaloid-Gruppe mit Gemcitabin [3, 37, 74, 205]. Damit wurde der Wirkstoff Gemcitabin in beiden Gruppen verwendet. Eine Berechnung ohne diese Studien weist keine signifikante Differenz auf (Hazard Ratio 1,02 [95%-KI 0,95 - 1,11; $p = 0,56$]).

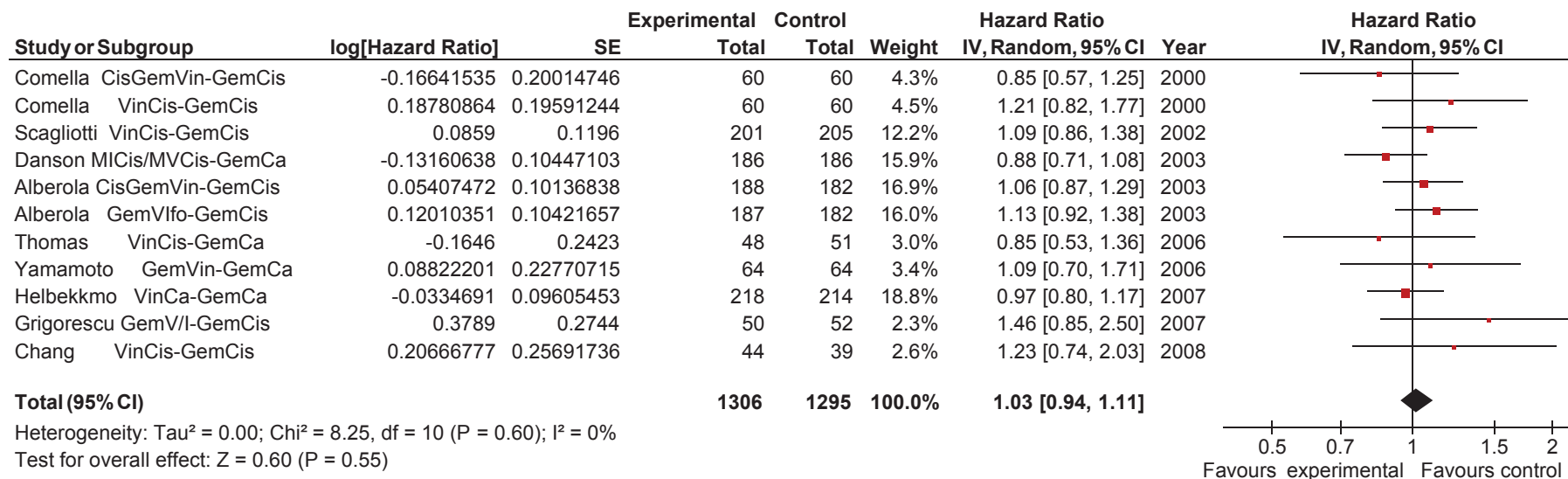


Abbildung 4.25: Forest Plot der Subgruppenanalyse von vinkaalkaloidbasierter Chemotherapie vs. Gemcitabin und Platin - Level 1 + 2

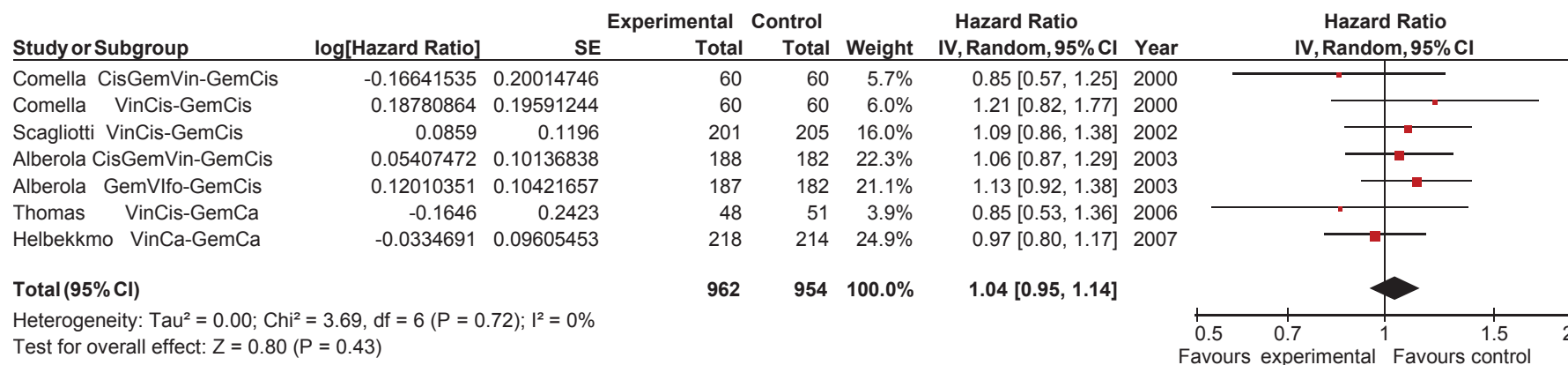


Abbildung 4.26: Forest Plot der Subgruppenanalyse von vinkaalkaloidbasierter Chemotherapie vs. Gemcitabin und Platin - Level 1

4.3.3.3 Vergleich von platinhaltigen Kombinationen gegenüber Gemcitabin plus Platin

Die Gegenüberstellung von platinhaltigen Regimes gegenüber der Kombination aus Gemcitabin und Platin umfasst 25 Einzelstudien mit 9866 Patienten [3, 28, 31, 37, 40, 41, 75, 82, 90, 108, 134, 136, 165, 166, 169, 171, 172, 178, 192, 194, 201]. Zwei der mehrarmigen Studien [37, 169] gehen mit zwei Einzelvergleichen, eine Studie [172] mit drei Einzelvergleichen in die Analyse ein. Die Analyse der Level 1 Studien umfasst 15 Einzelstudien [3, 28, 37, 40, 82, 134, 165, 169, 171, 178, 192, 194, 201] mit 6194 Patienten. Da in vier Studien im gegenübergestellten Regime ebenfalls Gemcitabin enthalten war, wurde eine zweite Analyse mit 21 Einzelstudien und 9041 Patienten ohne diese Studien erstellt [28, 31, 37, 40, 41, 75, 82, 108, 136, 165, 166, 169, 171, 172, 178, 192, 194, 196]. Nach Entfernung der Studien mit Gemcitabin in der experimentellen Gruppe, bleiben in der Analyse der Level 1 Studien zwölf Einzelstudien [28, 37, 40, 82, 165, 169, 171, 178, 192, 194, 201] mit 5454 Patienten.

Die Analyse aller 25 Einzelstudien ergibt einen Hazard Ratio von 1,03 (95%-KI 0,98 - 1,07; $p = 0,24$). Nahezu identische Werte errechnen sich in der Analyse ohne Gemcitabin in der experimentellen Gruppe (Hazard Ratio 1,03 [95%-KI 0,98 - 1,07; $p = 0,26$]). Die Forest Plots sind in Abbildung 4.27 und 4.28 eingefügt.

Werden nur Level 1b Studien eingeschlossen, errechnet sich ein Hazard Ratio von 0,98 (95%-KI 0,92 - 1,05; $p = 0,57$). Ohne Gemcitabin in der experimentellen Gruppe beträgt der Hazard Ratio 0,96 (95%-KI 0,89 - 1,03; $p = 0,28$). Die graphischen Darstellungen der Ergebnisse sind in Abbildung 4.29 und 4.30.

Bei Berechnung unter Entfernung der Einzelstudien aus den drei- und vierarmigen Studien zeigt sich in den Unteranalysen kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse. Wird in der Gesamtanalyse der Einzelvergleich aus Paclitaxel und Carboplatin gegenüber Gemcitabin und Cisplatin aus der dreiarmligen Studie von Scagliotti et al. [169] entfernt, so erreicht das Gesamtergebnis einen Hazard Ratio von 1,06 (95%-KI 1,00 - 1,12; $p = 0,04$) und drückt einen signifikanten Überlebensvorteil für die Kontrollgruppe aus.

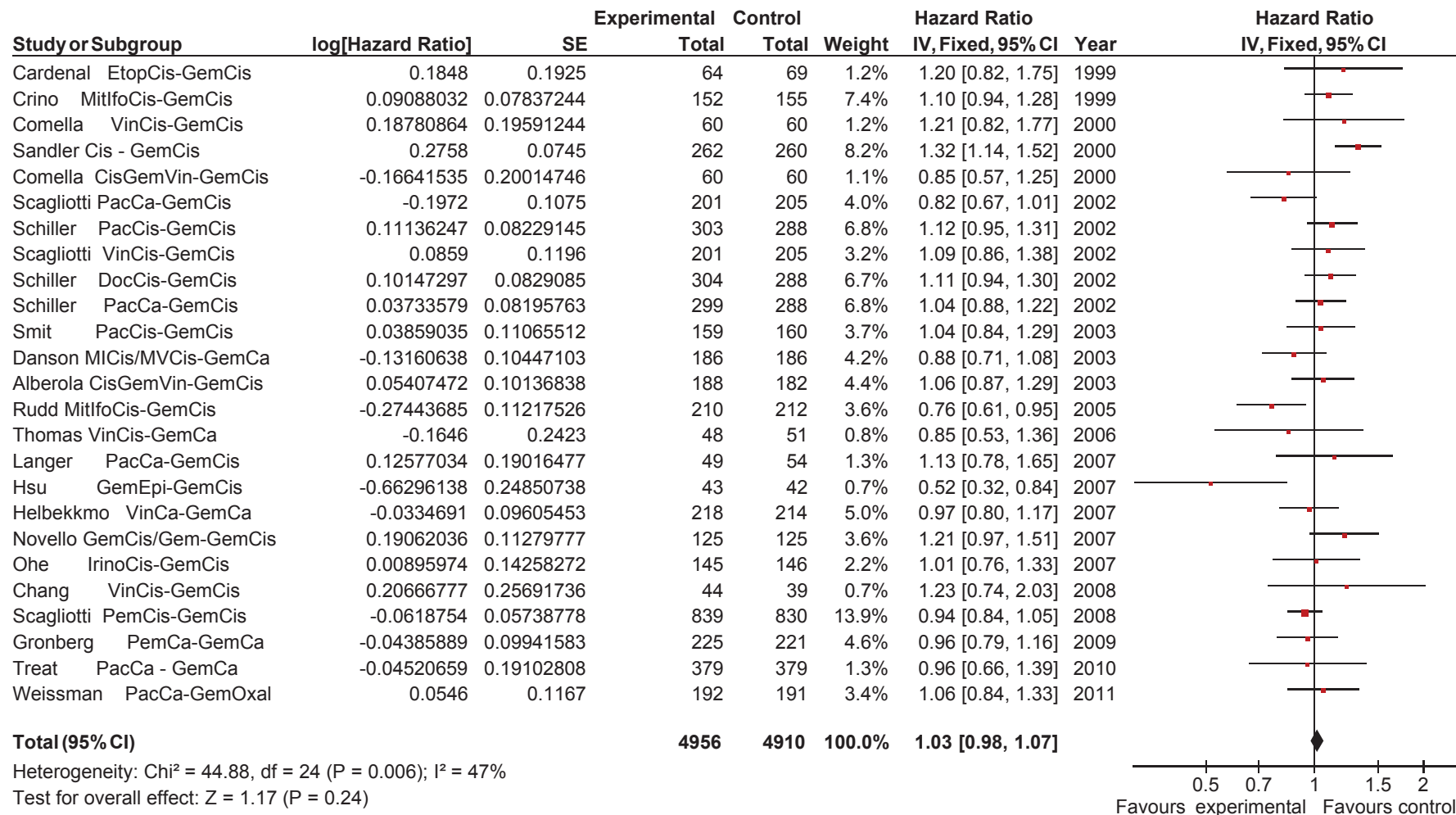


Abbildung 4.27: Forest Plot der Subgruppenanalyse zu platinhaltigen Chemotherapiekombinationen vs. Gemcitabin und Platin - Level 1 + 2

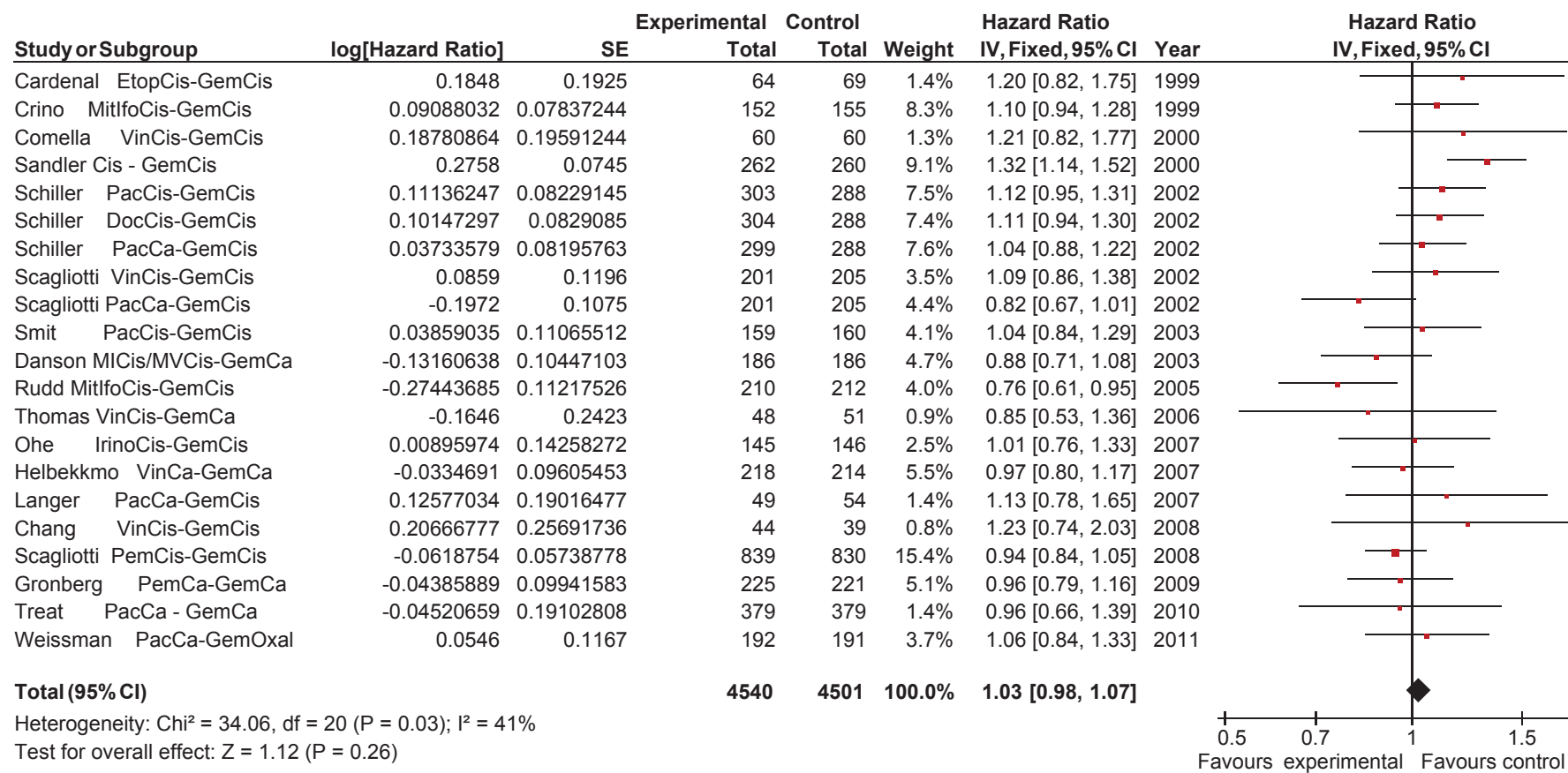


Abbildung 4.28: Forest Plot der Subgruppenanalyse zu platinhaltigen Chemotherapiekombinationen (ohne Gemcitabin) vs. Gemcitabin und Platin
 - Level 1 + 2

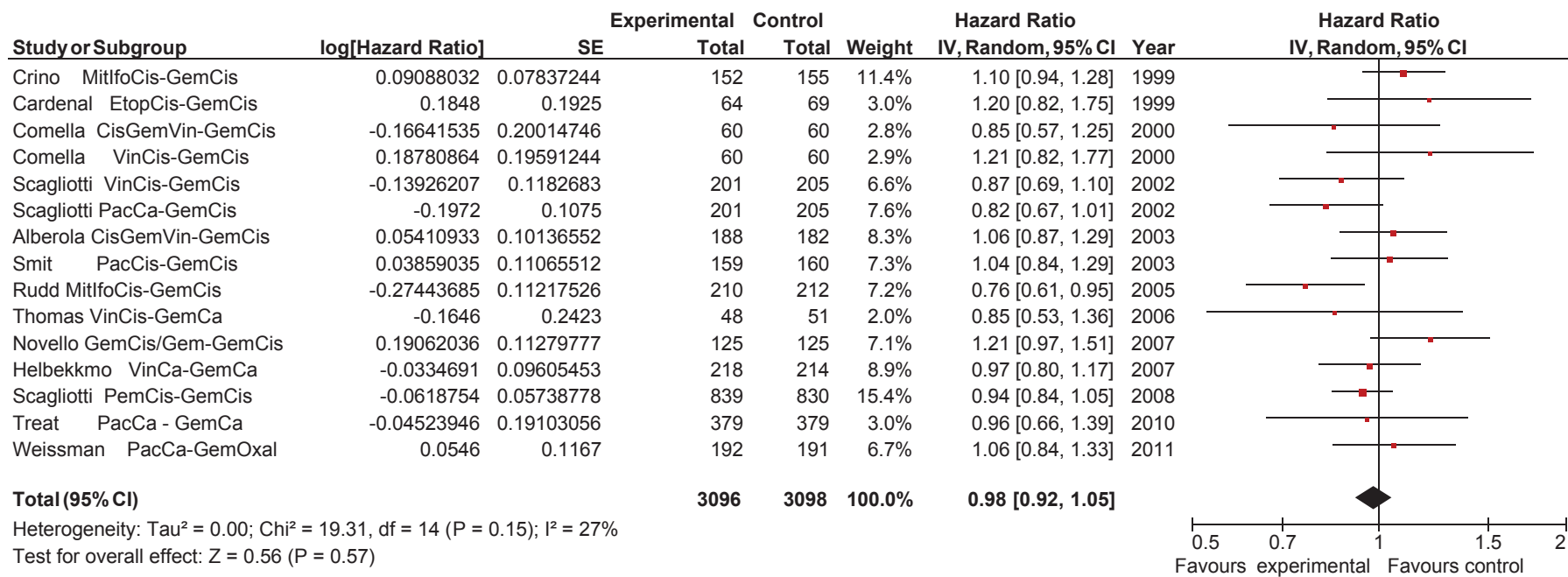


Abbildung 4.29: Forest Plot der Subgruppenanalyse zu platinhaltigen Chemotherapiekombinationen vs. Gemcitabin und Platin - Level 1

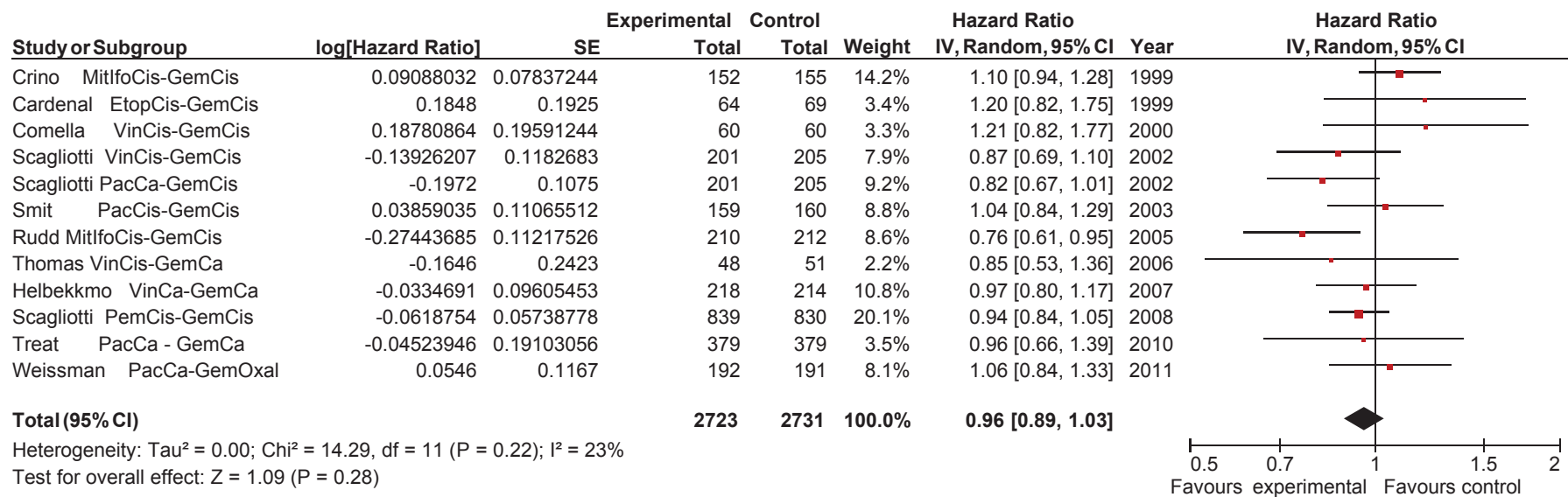


Abbildung 4.30: Forest Plot der Subgruppenanalyse zu platinhaltigen Chemotherapiekombinationen (ohne Gemcitabin) vs. Gemcitabin und Platin
 - Level 1

4.4 Paclitaxel kombiniert mit Platin gegenüber anderen Chemotherapiekombinationen

4.4.1 Literaturrecherche

315 Studien wurden in der systematischen Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit einer palliativen Chemotherapiegruppe aus Paclitaxel und Platin identifiziert. Durch den Titel und die Kurzbeschreibung im Abstract zeigten sich 277 Studien als nicht geeignet. Der Volltext der verbleibenden 38 Studien wurde erworben und durchgearbeitet. Diese Studien wurden nach den Levels of Evidence bewertet und in die Übersicht (Tabelle A.7) aufgenommen. Abbildung 4.31 beschreibt den Prozess der Literatursuche in einem Flowdiagramm.

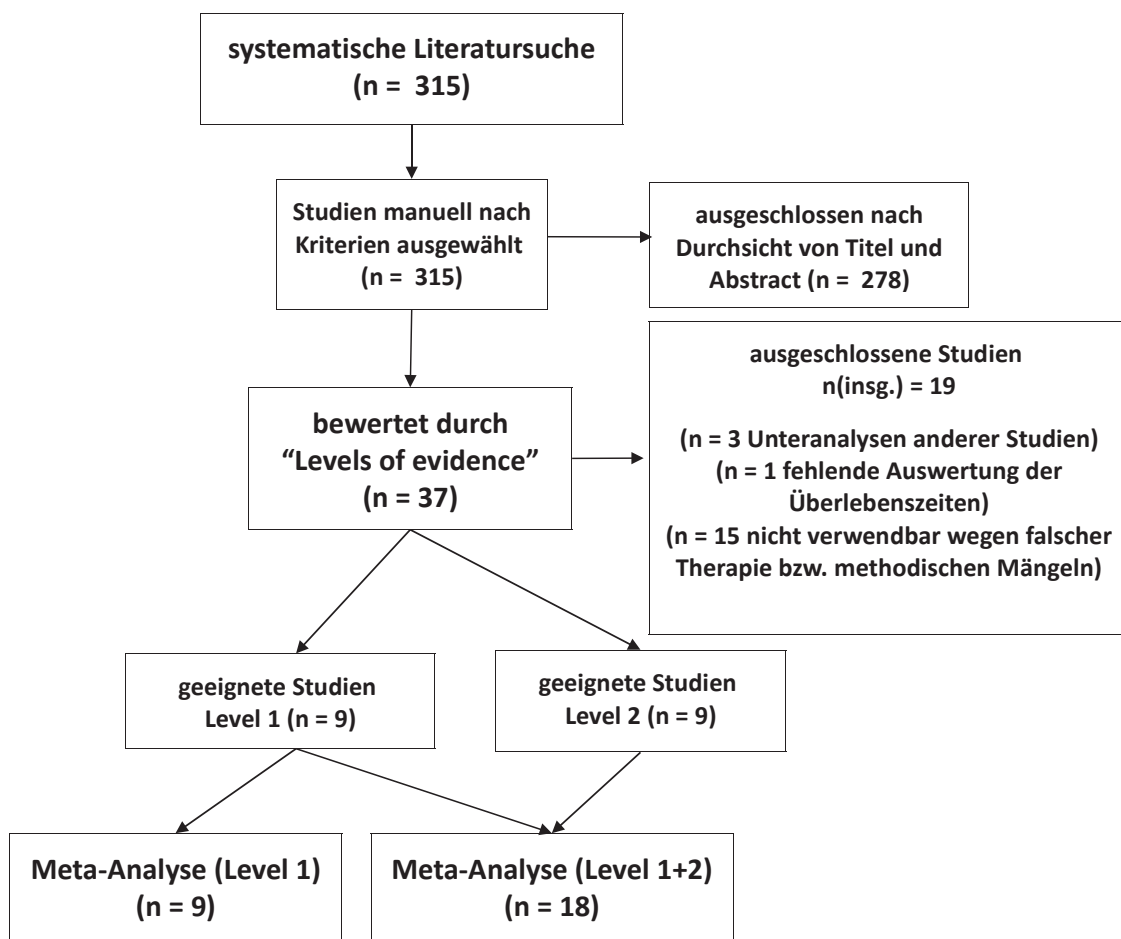


Abbildung 4.31: Flowdiagramm der Suchstatistik von Paclitaxel und Platin vs. andere Chemotherapieregimes

4.4.2 Qualitätsbewertung der Studien

Unter den 38 bewerteten Studien waren fünf mit Level 4 bewertete Case Series [1, 81, 92, 152, 161]. 14 der randomisierten kontrollierten Studien wurden mit 2b [12, 18, 30, 32, 72, 100, 103, 108, 109, 117, 136, 172, 181, 202] und 17 mit Level 1b [3, 13, 14, 17, 36, 53, 66, 67, 104, 105, 139, 156, 169, 178, 194, 201, 206] bewertet. Die Arbeit von Edelman et al. [53] ist eine Unteranalyse von Treat et al. [194]. Ebenso sind die Studien von Langer et al. [109] und Cella et al. [30] retrospektive Auswertungen von Bonomi et al. [18] unter bestimmten Gesichtspunkten. Die Übersicht aller bewerteten Studien befindet sich in Abbildung A.7 im Anhang.

4.4.3 Ergebnisse der Meta-Analyse und Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien konnten insgesamt 18 Studien in die Meta-Analyse der Überlebenszeiten von Paclitaxel in Kombination mit Platin gegenüber anderen Therapieregimes aufgenommen werden. Das Evidenzniveau der beteiligten Studien wurde für neun Studien mit Level 1b [13, 66, 67, 105, 139, 169, 178, 194, 201] und für neun Studien mit 2b [18, 100, 103, 108, 117, 136, 172, 181, 202] bewertet. Bei drei Studien handelt es sich um dreiar-mige Studien [18, 178, 194]. Zwei andere Arbeiten sind vierarmig [136, 172]. Der kleinste der eingeschlossenen Einzelvergleiche umfasst eine Teilnehmerzahl von 103 [108] Patienten, der Größte 1155 Patienten [172]. Der Randomisierungsvorgang wurde in knapp der Hälfte der Studien detailliert beschrieben. In sechs Studien wurde die Minimierung nach Pocock und Simon angewendet [66, 67, 136, 169, 178, 202]. Zwei Studien basierten auf der permutierten Blockrandomisierung [108, 181], sowie eine der Studien [105] auf dynamischen Balancierung nach Signorini [177]. Fast alle Studien machten Angaben zu den Kriterien der Stratifizierung [13, 18, 66, 67, 103, 105, 108, 136, 139, 169, 178, 181, 194, 202]. Alle Studien führten eine Fallzahlberechnung durch. Zwei Studien wurden vorzeitig beendet [201, 202]. Als Grund wurde in einer Studie [202] angegeben, dass sich kein unterschiedlicher Effekt in den beiden Therapiegruppen herauskristallisiert hatte. Wegen starken Nebenwirkungen wurde sich in der Studie von Weissman et al. [201] für eine vorzeitige Beendigung entschieden. In allen anderen Studien

wurde die geplante Fallzahl erreicht. Paccagnelle et al. [139] stockten ihre Fallzahl nach Erreichen des primären Zieles auf, um den Überlebensvorteil präziser zu evaluieren. Die „withdrawals“, also Abbrecher, durch Toxizität, Progress oder andere Gründe, wurden in allen Studien beschrieben mit der Ausnahme von Lilenbaum et al. [117]. Fast alle Studien schlossen nach der Randomisierung Patienten wegen nicht zutreffenden Einschlusskriterien aus. In den Studien von Kosmidis et al. [103], Lilenbaum et al. [117] und Weissman et al. [201] war dies nicht der Fall, ebenso nicht für die Überlebenszeitanalyse in Smit et al. [178]. In der Studie von Treat et al. [194] wurde die Anzahl der nach der Randomisierung ausgeschlossenen Patienten angegeben, ohne explizite Gründe zu nennen. Die ausgeschlossenen Patienten wurden in die Population zur Analyse der Sicherheit der Therapie mit einbezogen. Wurden nach der Randomisierung Patienten nicht der Therapie zugeführt, so bewegte sich der Prozentsatz zwischen 0,8% und 7,6%, gemessen an der Anzahl der randomisierten Patienten. Fast alle Studien wurden multizentrisch durchgeführt. In zwei Studien wurde diesbezüglich nichts beschrieben [201, 202]. Eine Chemotherapie begleitende Radiotherapie war in keiner Studie geplant oder erlaubt. Nach Beendigung oder Austritt aus dem Studienprotokoll, war in allen Studien eine Weiterbehandlung mit Radiotherapie, Chemotherapie oder anderen Maßnahmen freigestellt.

Das Intention-to-treat-Prinzip diente in neun Studien [13, 66, 67, 105, 139, 169, 178, 194, 201] als Grundlage für die Auswertung der Patienten. Gatzemeier et al. [66], Kubota et al. [105], Paccagnella et al. [139] und Ohe et al. [136] gaben die Werte des Hazard Ratios an. Die Hazard Ratios der anderen Studien wurden durch die Parmar-Methode aus der Kaplan-Meier-Kurve berechnet. Nur die Studie von Paccagnella et al. [139] zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil der experimentellen Gruppe mit einem Hazard Ratio von 0,76 (95%-KI 0,59 - 0,98; $p = 0,03$). Die Therapie der experimentellen Gruppe bestand in einer Dreierkombination aus Paclitaxel, Carboplatin und Gemcitabin. In den übrigen Studien ist kein signifikanter Überlebensvorteil einer der gegenübergestellten Gruppen vorhanden. Die detaillierten Angaben der methodischen Eigenschaften sind in Tabelle A.8 im Anhang dargestellt.

Die Meta-Analyse unter Einschluss der zwölf Level 1 Einzelstudien mit 3844 Patienten (siehe Abbildung 4.34) ergibt einen Hazard Ratio von 1,01. Das 95%ige Konfidenzintervall reicht von 0,93 bis 1,09 ($p = 0,89$). Unter Einschluss sowohl der Level 1 als auch Level 2 Studien können 22 Einzelstudien mit einer Summe von 7571 Patienten einfließen. Das Ergebnis verändert sich marginal auf 1,02 (95%-KI 0,97 - 1,07; $p = 0,48$). Die Darstellung der Ergebnisse unter Beteiligung aller Studien ist in Abbildung 4.35 eingefügt. Sowohl in der Analyse der hochwertigen, als auch unter Einschluss aller Studien zeigt sich kein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination aus Paclitaxel mit einer platinhaltigen Substanz. Anhand der Funnel Plots in Abbildung 4.32 und 4.33 kann ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. I^2 , als Maß der statistischen Heterogenität, wird in der Meta-Analyse aller Studien mit 0% berechnet, der Wert der Level 1 Studien liegt bei 20%.

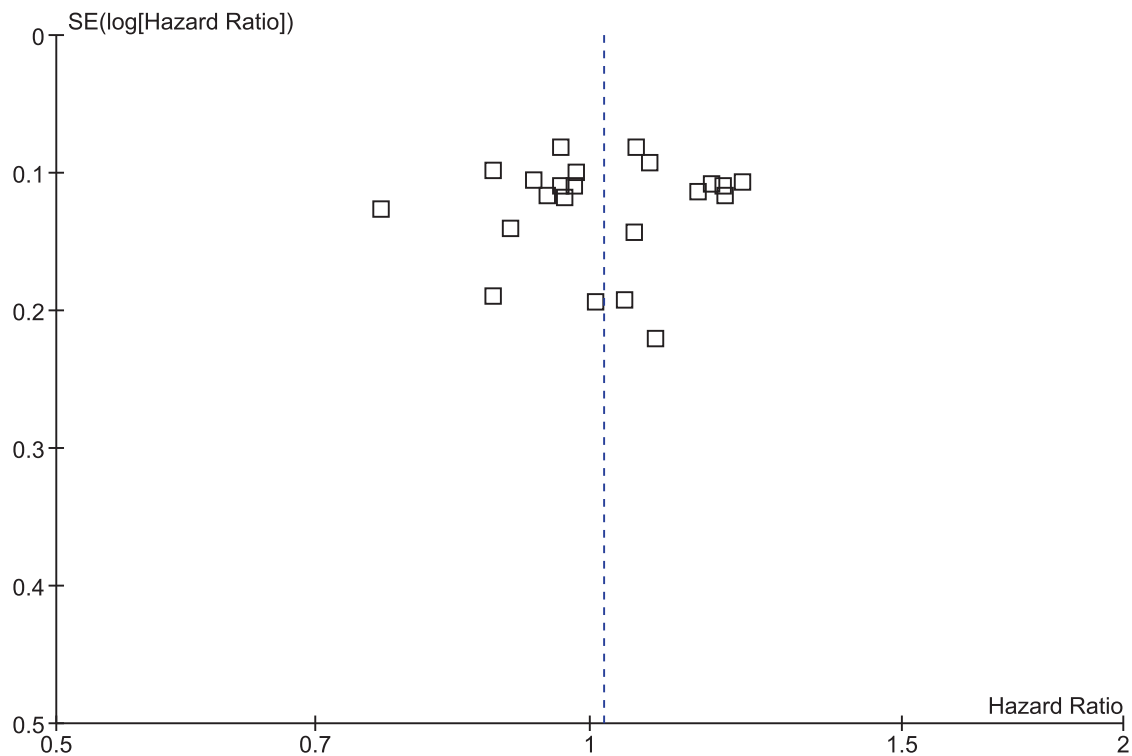


Abbildung 4.32: Funnel Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombinationen vs. Paclitaxel und Platin (12 Einzelstudien mit Level 1b, 10 mit Level 2b)

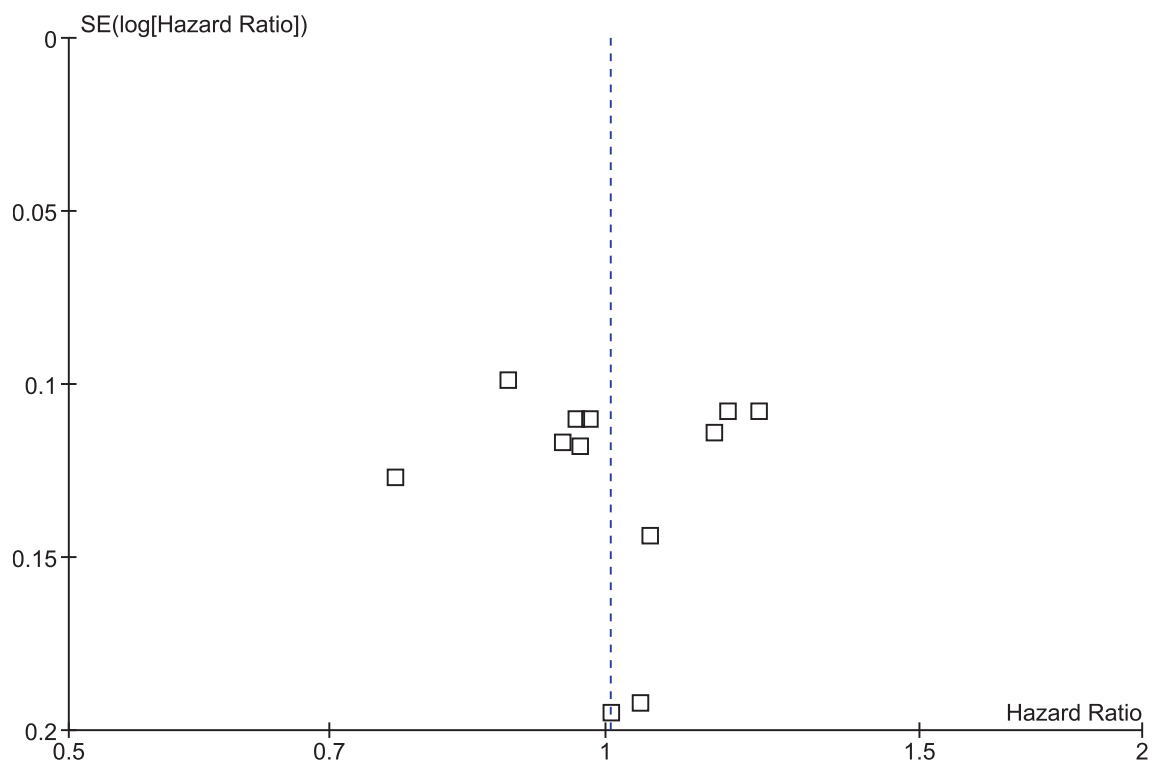


Abbildung 4.33: Funnel Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombinationen vs. Paclitaxel und Platin - Level 1 (12 Einzelstudien)

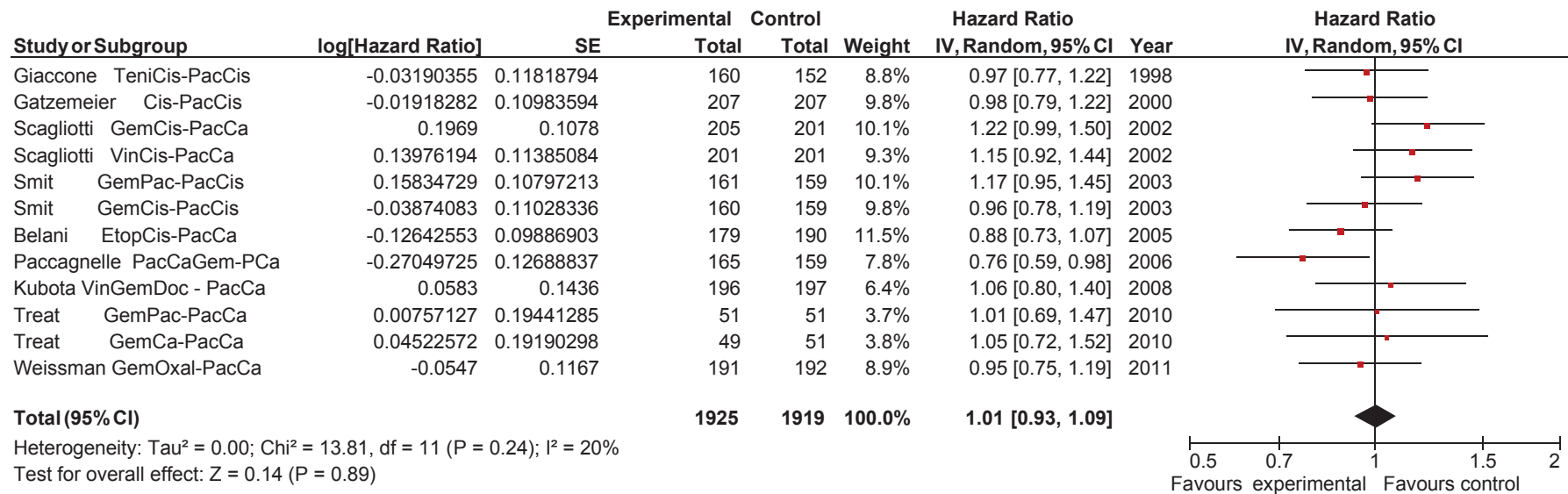


Abbildung 4.34: Forest Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombinationen vs. Paclitaxel und Platin - Level 1

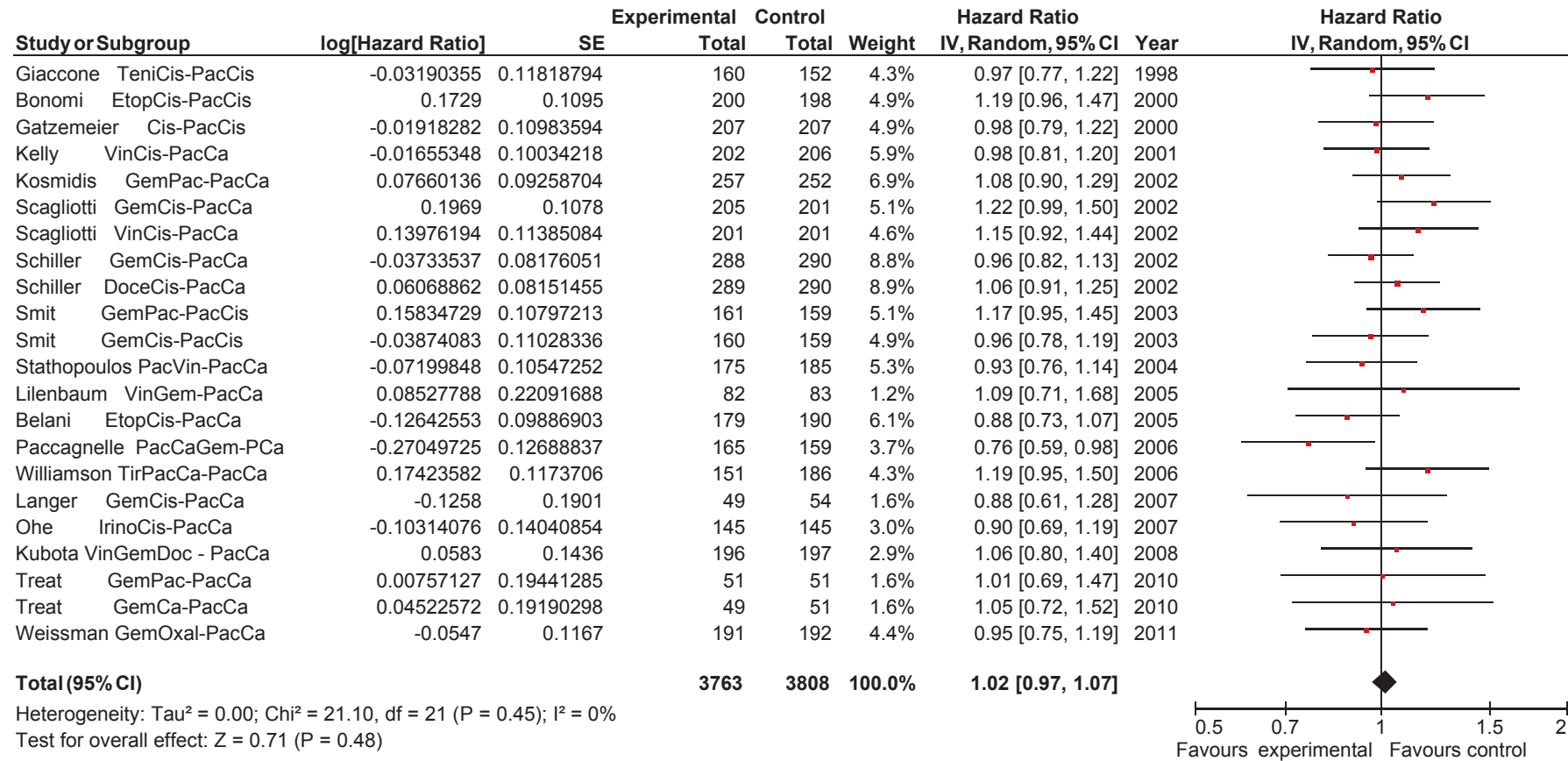


Abbildung 4.35: Forest Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombinationen vs. Paclitaxel und Platin - Level 1 + 2

4.4.3.1 Subgruppenanalyse von Studien ab 2004

In die Analyse neuerer Studien ab 2004 konnten elf Einzelstudien mit 2926 Patienten eingeschlossen werden [13, 105, 108, 117, 136, 139, 181, 194, 201, 202]. Die mehrarmige Studie von Treat et al. [194] geht mit zwei Einzelvergleichen ein. Als Ergebnis errechnet sich ein Hazard Ratio von 0,95 (95%-KI 0,88 - 1,03; $p = 0,22$). Der Forest Plot ist in Abbildung A.12 (Anhang) dargestellt. Die Analyse der Level 1 Studien umfasst sechs Einzelstudien mit 1671 Patienten [13, 105, 139, 194, 201], darunter eine dreiarmlige Studie von Treat et al. [194]. Der Hazard Ratio liegt hier bei 0,92. Das 95%ige Konfidenzintervall reicht von 0,82 bis 1,02 ($p = 0,11$), siehe Abbildung A.13 im Anhang. In beiden Analysen ist eine Verlagerung des Überlebensvorteiles in Richtung experimenteller Gruppe zu sehen, wenn auch ohne Signifikanz.

4.4.3.2 Subgruppenanalyse zu Vinkaalkaloiden

Fünf Studien setzten in der experimentellen Gruppe Vinkaalkaloide ein [100, 105, 117, 169, 181] (insgesamt 1728 Patienten). In allen Studien handelte es sich um den Wirkstoff Vinorelbin. Zwei der Studien [100, 169] kombinierten diesen mit Cisplatin, Stathopoulos et al. [181] mit Paclitaxel und Lilenbaum et al. [117] mit Gemcitabin. Kubota et al. [105] verabreichten Vinorelbin in Kombination mit Gemcitabin und behandelten anschließend mit Docetaxel. Der Hazard Ratio des Vergleiches zwischen vinkaalkaloidbasierter gegenüber Paclitaxelbasierter Chemotherapie beträgt 1,02 (95%-KI 0,92 - 1,14; $p = 0,69$) wie in Abbildung A.11 im Anhang dargestellt. Damit ist kein relevanter Überlebensvorteil für eine Gruppe vorhanden.

4.4.3.3 Vergleich gemcitabinbasierter Regimes mit der Kombination aus Paclitaxel und Platin

In der Gegenüberstellung von gemcitabinhaltigen Kombinationen und der Kombination aus Paclitaxel und Platin wurden zwölf Einzelstudien (3702 Patienten) eingeschlossen [103, 105, 108, 117, 139, 169, 172, 178, 194, 201]. Jeweils zwei Einzelstudien stammen aus den mehrarmigen Studien von Smit et al. [178] und Treat et al. [194]. In der Analyse zeigt sich kein Vorteil für eine Therapiegruppe. Der Hazard Ratio liegt bei 1,02 (95%-KI 0,94 - 1,09; $p = 0,69$). Einen geringfügi-

gen Unterschied zeigt das Ergebnis der Analyse beschränkt auf Level 1 Studien: Hazard Ratio 1,02 (95%-KI 0,91 - 1,14; $p = 0,75$). Die Forest Plots sind in Abbildung A.14 und A.15 im Anhang. Auch unter Ausschluss von vier Einzelstudien [103, 139, 178, 194], welche ebenfalls Paclitaxel in der experimentellen Therapiegruppe enthalten, lässt sich kein signifikanter Überlebensunterschied feststellen. Der Hazard Ratio aller Studien berechnet sich mit 1,01 (95%-KI 0,93 - 1,10; $p = 0,78$) und der Level 1 Studien mit 1,04 (95%-KI 0,94 - 1,17; $p = 0,44$), siehe Abbildung A.16 und A.17 im Anhang. Letztere Analyse bestand aus fünf Level 1 Studien [105, 169, 178, 194, 201] mit einer Summe von 1601 Patienten. Die Berechnungen der Meta-Analyse ohne die jeweiligen Einzelvergleiche aus den drei- oder vierarmigen Studien zeigen keinen signifikanten Unterschied des Ergebnisses.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der eigenen Meta-Analysen und Vergleich mit anderen Meta-Analysen

5.1.1 Meta-Analyse zu neoadjuvanter Chemotherapie

Die eigene Meta-Analyse aller einschließbaren Studien belegt den signifikanten Überlebensvorteil unter der Behandlung mit neoadjuvanter Chemotherapie bei NSCLC im Stadium I-IIIa. Mit einem Hazard Ratio von 0,85 und einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,75 bis 0,96, ist das Vertrauensintervall deutlich zur Zahl 1 abgrenzbar. Bei Herausnahme zweier Studien mit perioperativer Chemotherapie [42, 162] bleibt dieses Effektniveau bestehen (Hazard Ratio 0,86 [95%-KI 0,75 - 0,98; $p = 0,02$]). Diese Studien [42, 162] sind zugleich die ältesten Studien der Analyse. Werden nur sehr hochwertige Studien (Level 1b) betrachtet, kann dieser positive Effekt auf das Überleben nicht bestätigt werden. Der Hazard Ratio von 0,87 der Level 1b Studien weist auf einen Überlebensvorteil hin. Dieser ist jedoch nicht signifikant, da das 95%ige Konfidenzintervall die Zahl 1 mit einschließt (95%-KI 0,74 - 1,03; $p = 0,11$). Insgesamt ist die Datenlage an geeigneten randomisierten kontrollierten Studien im Bereich der neoadjuvanten Chemotherapie vergleichsweise dünn. In die Meta-Analyse konnten acht Studien eingeschlossen werden. In die Analyse der Level 1b Studien gingen vier Studien ein. Aufgrund der kleinen Studienzahl ist das Ergebnis der Analyse der Level 1b Studien begrenzt aussagekräftig.

Die Prüfung auf Heterogenität der Studien innerhalb der Meta-Analyse erfolgte anhand der Werte für I^2 . In der Meta-Analyse zu neoadjuvanter Chemotherapie betrug der Wert für I^2 4%. Eine Heterogenität der Studien ist quasi ausgeschlossen.

Zum Thema präoperativer chemotherapeutischer Behandlung wurden vier Meta-Analysen und deren Updates gefunden.

Die Meta-Analyse von Berghmans et al. [15] beinhaltete sechs Studien zu neoadjuvanter Chemotherapie (insg. 590 Patienten). Die Analyse der einzelnen Hazard Ratios ergab einen insgesamten Hazard Ratio von 0,66 (95%-KI 0,48 – 0,93). Im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen, wurde der Effekt hier deutlich stärker bewertet. Anzumerken ist, dass nur Studien bis 2003 und eine weit geringere Patientenzahl eingeschlossen wurde.

Nakamura et al. [131] verfassten 2006 eine Meta-Analyse mit fünf Studien und 564 Teilnehmern. Der insgesamte Hazard Ratio betrug 0,85 (95%-KI 0,70 - 1,04) und zeigte somit keinen signifikanten Überlebensvorteil. Es erfolgte eine Subgruppenanalyse für das Stadium IIIA, dort war ebenfalls kein signifikanter Überlebensvorteil bei Behandlung mit neoadjuvanter Chemotherapie ersichtlich.

Im gleichen Jahr verfassten Burdett et al. [26] einen systematischen Review inklusive Meta-Analyse zu präoperativer Chemotherapie. In dieser Arbeit wurden detaillierte Angaben zu dem Studiendesign der jeweiligen Studien und zur Verwendung des Intention-to-treat-Prinzips gemacht. Die Studien von Sorensen et al. [180] und Pisters et al. [148] wurden trotz nicht vorhandenem Volltext (nur Interim Analyse als Abstract verfügbar) und fehlender Informationen zur Methodik verwendet. In der eigenen Analyse konnte die Studie von Pisters et al. [148] aufgenommen werden, da der Volltext der Endergebnisse 2010 publiziert wurde. Eine Subgruppenanalyse der Stadien des NSCLC wurde nicht durchgeführt. Die gepoolte Analyse aus sieben Studien mit 988 Patienten ergab einen Hazard Ratio von 0,82 (95%-KI 0,69 - 0,97; $p = 0,02$). Die eigene Meta-Analyse, mit einem Hazard Ratio von 0,85 (95%-KI 0,75 - 0,96; $p = 0,01$), schätzt den Effekt ähnlich ein.

Ein erstes Update der Meta-Analyse von Burdett et al. [26] wurde 2007 erstellt. Gilligan et al. [68] fügten ihre aktuelle Studie [68] hinzu. Die Analyse umfasste danach acht Studien mit einer Summe von 1507 Patienten. Der gepoolte Wert des Hazard Ratios betrug 0,88 (95%-KI 0,76 - 1,01; $p = 0,07$). Die Analyse brachte nach dem Update keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil mehr hervor.

Ebenfalls auf der Basis der Arbeit von Burdett et al. [26] entstand 2010 die Meta-

Analyse von Song et al. [179]. 13 Studien mit insgesamt 3224 Teilnehmern wurden in der gepoolten Analyse erfasst. Unter diesen 13 Studien befanden sich vier nur auf Chinesisch publizierte Studien. Diese chinesischen Studien konnten in der eigenen Meta-Analyse nicht berücksichtigt werden. Dagegen wurden in die eigene Analyse die Langzeit follow-up Daten von Pisters et al. [148] und eine bisher nicht eingeschlossene aktuelle Studie von Felip et al. [60] hinzugenommen. Song et al. [179] legten ebenfalls ihr Augenmerk auf die methodischen Eigenschaften. Sie stellten Ergebnisse nach dem „CONSORT statement“ [11] dar. Sie führten aber keine Bewertung nach Levels of Evidence oder Gegenüberstellung von Studien verschiedener Qualität durch. Der Hazard Ratio von 0,84 (95%-KI 0,77 - 0,92; $p = 0,0001$) war ähnlich zu dem selbst errechneten Wert. Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse für das Stadium III durchgeführt - Hazard Ratio 0,84 (95%-KI 0,75 - 0,95; $p = 0,005$). Zur Erstellung einer Analyse der anderen Stadien fehlten die Angaben in den Studien.

Die Studien der Meta-Analysen umfassten jeweils Patienten in den Stadien I bis III. Die Mehrzahl der Meta-Analysen sprechen sich in der Summe aller Stadien, wie auch die eigene Meta-Analyse, für eine neoadjuvante Chemotherapie aus. In zwei Arbeiten waren die Ergebnisse über alle eingeschlossene Stadien nicht signifikant [68, 131]. Ebenso waren die Ergebnisse der Untergruppenanalysen heterogen. Die eigene Meta-Analyse ist zwar durch die ausgeschlossenen in Chinesisch publizierten Studien in der Studienzahl der Arbeit von Song et al. [179] unterlegen, zeigt jedoch sehr ähnliche Ergebnisse. In keiner der anderen Meta-Analysen wurde ein so starkes Augenmerk auf die Qualität der Studien gelegt. Es wurden auch keine Analysen nach Qualität der Studien angefertigt und die Ergebnisse von Studien verschiedener Qualität verglichen. Die eigene Meta-Analyse stellt somit ein Novum dar.

5.1.2 Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie

Ein signifikant positiver Effekt auf das Überleben durch adjuvante Chemotherapie bestätigt sich in der eigenen Meta-Analyse. Unter Einschluss aller Studien (Level 1b und 2b) beträgt der Hazard Ratio 0,88. Das enge 95%ige Konfidenzintervall von 0,83 bis 0,93 hält einen deutlichen Abstand zur 1 ein. Die beachtliche Menge an bisher publizierten randomisierten kontrollierten Studien zu adjuvanter

Chemotherapie schafft eine solide Basis für diese Meta-Analyse. Knapp die Hälfte der geeigneten 30 Einzelvergleiche aller Studien (Level 1b und 2b) konnten mit Level 1b bewertet werden. Die Meta-Analyse aus diesen 13 mit Level 1b bewerteten Einzelvergleichen zeigt eine vergleichbare Effektstärke wie die Analyse aller Studien. Der Hazard Ratio der Level 1b Studien liegt ebenfalls bei 0,88. Minimal größer ist die Spanne des 95%igen Konfidenzintervalles von 0,82 bis 0,95. Die Ergebnisse sprechen sich deutlich für eine adjuvante Chemotherapie bei NSCLC im Frühstadium aus. Die Subgruppenanalysen zeigen ein differenzierteres Bild der einzelnen Stadien. Während die Ergebnisse im Stadium II ebenfalls klar zum Vorteil der adjuvanten Chemotherapie ausfallen, gibt es in den Stadien I und III Unterschiede. Einen signifikanten Überlebensvorteil im Stadium III liefert die Analyse aller Studien (Hazard Ratio 0,86 [95%-KI 0,75 - 0,98]). Werden nur Studien mit Level 1b einbezogen, ist kein signifikanter Überlebensvorteil vorhanden (Hazard Ratio 0,84 [95%-KI 0,70 - 1,01]). Mit einem oberen Ende des 95%igen Konfidenzintervalles von 1,01 liegen die Ergebnisse gerade an der Grenze. Die Analysen bestehen aus einer vergleichsweise geringen Studienzahl: insgesamt aus neun Studien, nur vier Studien mit Level 1b. Das Ergebnis der Analyse zu den Studien mit Level 1b ist daher mit Vorbehalt zu werten. In der Interpretation ist dies zu berücksichtigen. Wird die Analyse auf neuere Studien ab 2004 beschränkt, zeigt sich ein weitaus positiverer Effekt auf die Überlebenszeit. Sowohl die Analyse der Studien mit Level 1b (Hazard Ratio 0,80 [95%-KI 0,70 - 0,91]) als auch 1b plus 2b (Hazard Ratio 0,79 [95%-KI 0,70 - 0,90]) sind signifikant. Insgesamt ist daher im Stadium III von einem signifikanten Überlebensvorteil unter adjuvanter Chemotherapie auszugehen.

Die eigene Analyse zeigt im Stadium I einen signifikanten Überlebensvorteil unter adjuvanter Chemotherapie (Hazard Ratio 0,86 [95%-KI 0,77 - 0,96; $p = 0,007$]), jedoch nur wenn beide Qualitätsniveaus in die Analyse eingehen. Die Analyse der Level 1b Studien liefert kein signifikantes Ergebnis, Hazard Ratio 0,91 (95%-KI 0,80 - 1,03; $p = 0,12$). Im Stadium IB zeigt sich kein signifikanter Vorteil auf das Überleben unter der Behandlung mit adjuvanter Chemotherapie (Hazard Ratio 0,84 [95%-KI 0,67 - 1,06; $p = 0,15$]). Werden die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppenanalysen ab dem Jahr 2004 betrachtet, zeigt sich kein signifikanter

Unterschied. Da die Analyse zum Stadium IB lediglich aus fünf Studien mit einer Summe von 1070 Patienten bestand, ist die Verwertbarkeit dieser Ergebnisse limitiert. Damit kann für das Stadium IB keine eindeutige Empfehlung zu adjuvanter Chemotherapie ausgesprochen werden, ebenso nicht für das gesamte Stadium I. Die schwache Datenlage ließ keine Auswertung für das Stadium IA zu, ebenso nicht für eine Unterteilung in IIIA und IIIB. Gegründet ist die Dezimierung an geeigneten Studien, im Vergleich zu vorhandenen Studien, in fehlenden Angaben zu den Stadien in den publizierten Studien. Wünschenswert sind daher differenziertere Angaben der Ergebnisse nach Stadien in publizierten Studien. Die Analysen wurden jeweils unter Entfernung der Einzelvergleiche aus mehrarmigen Studien berechnet. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Ergebnisse.

Anhand der Gegenüberstellung der Studien mit verschiedener Qualität ist eine teilweise Überschätzung des Effektes unter schlechteren Studien zu erkennen. Dies zeigt sich beispielsweise in den Ergebnissen der Subgruppenanalysen. Während im Stadium I und III bei Hinzunahme aller Studien ein signifikanter Überlebensvorteil zu erkennen ist, so ist dieser bei alleiniger Betrachtung der hochwertigen Studien (Level 1b) nicht vorhanden.

Daneben ist eine Zunahme des Effektes bei Betrachtung neuerer Studien zu beobachten. Denkbar sind diese längeren Überlebenszeiten im Zusammenhang mit einer Optimierung der Chemotherapie, des präziseren Stagings und der operativen Weiterentwicklung.

Anhand der Funnel Plots zeigt sich kein wesentlicher Hinweis auf einen Publikationsbias. Sowohl für alle geeigneten Studien als auch für die Analyse der Studien mit Level 1b stellt der Funnel Plot einen weitgehend symmetrischen umgedrehten Trichter dar. Unter Einschluss aller geeigneten Studien gibt es keinen Hinweis auf Heterogenität. Vernachlässigbar niedrige Werte für I^2 von 10% werden in der Analyse der Studien mit Level 1b berechnet.

Im Folgenden soll auf die Ergebnisse und Durchführung anderer Meta-Analysen eingegangen werden.

Eine 1995 veröffentlichte Meta-Analyse [135] konnte 9387 Patienten aus 52 Studien einschließen, wobei 4357 Patienten aus 14 Studien in den Vergleich zwischen adjuvanter Chemotherapie nach Resektion gegenüber alleiniger Operation

fallen. Insgesamt, sowie in den Untergruppen nach Chemotherapeutikum, konnte kein signifikanter Überlebensvorteil unter adjuvanter Chemotherapie gefunden werden. In der Subgruppenanalyse zu alkylierenden Wirkstoffen war der Effekt auf das Überleben negativ, sodass ein signifikanter Vorteil für die Kontrollgruppe errechnet wurde (Hazard Ratio 1,15 [95%-KI 1,04 - 1,27]).

Eine 2004 publizierte Meta-Analyse von Hotta et al. [89] bezog elf Studien mit 5716 Patienten ein. Darunter befanden sich vier Abstracts. Es wurde ein insgesamter Hazard Ratio von 0,872 (95%-KI 0,805 - 0,944; $p = 0,001$) errechnet, ähnlich des eigenen Ergebnisses. Subgruppenanalysen nach Stadium wurden nicht durchgeführt.

Die Meta-Analyse von Sedrakyan et al. [176] verwendete neben den Daten aus der Meta-Analyse von 1995 [135] weitere sieben Studien. Insgesamt wurden 7200 Patienten eingeschlossen. Der Hazard Ratio betrug 0,87 (95%-KI 0,81 - 0,93). Damit liegen die Ergebnisse von Sedrakyan et al. [176] ziemlich nah an denen dieser Dissertation. Es erfolgte keine Untergruppenauswertung nach Stadium, jedoch nach den Therapieregimes Tegafur-Uracil und Cisplatin.

Berghmans et al. [15] publizierten 2005 eine Meta-Analyse zu adjuvanter und neoadjuvanter Chemotherapie. Die Analyse zu adjuvanter Chemotherapie umfasste 7644 Patienten aus 19 Studien, die der neoadjuvanten Chemotherapie aus sechs Studien mit insgesamt 590 Patienten. Zwei in diese Meta-Analyse aufgenommene Studien (Holmes et al. [87] und Ueda et al. [195]) sind aus methodischer Sicht fraglich in ihrer Eignung. Holmes et al. [87] vergleichen postoperative Chemotherapie (Cyclophosphamid, Doxorubicin und Cisplatin (CAP)) mit einer Immuntherapie aus Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) und Levamisole. Die Kontrollgruppe wird dadurch ebenfalls einer Behandlung unterzogen und hat somit ihren Charakter als Kontrolle verloren. Ueda et al. [195] hatten in einer monozentrisch angelegten Studie wegen fehlendem Einverständnis nur 30 der geeigneten 83 Patienten aufnehmen können. Der Hazard Ratio beträgt 0,15 - der Effekt wurde somit deutlich stärker eingestuft als in anderen vergleichbaren Studien. Das Konfidenzintervall war mit einer Spanne von 0,018 bis 1,29 sehr weit.

In der eigenen Meta-Analyse wurde diese Studie aufgrund dieser methodischen Mängel nicht eingeschlossen, ebenso nicht die Arbeit von Holmes et al. [87]. Po-

sitiv hervorzuheben ist, dass die verwendeten Studien nach Qualitätskriterien bewertet wurden, dazu wurde der Chalmers-Score und European lung cancer working party (ELCWP) Scale eingesetzt. Der Hazard Ratio der Stadien I bis III lag bei 0,84 (95%-KI 0,78 - 0,89). Berghmans et al. stellten einen signifikanten Überlebensvorteil für die mit adjuvanter Chemotherapie behandelten Patienten fest. Die Subgruppenanalyse wurde für das Stadium III und I plus II zusammengefasst durchgeführt, nicht aber in feineren Unterteilungen.

Eine Meta-Analyse von Hamada et al. [77] befasste sich mit Studien aus Japan, welche als Chemotherapie Tegafur-Uracil verwendeten. Hier wurden sechs Studien mit insgesamt 2003 Patienten analysiert. Über die Hälfte der ausgewerteten Patienten stammte aus einer Studie, welche nur an einem Adeno-Karzinom erkrankte Patienten im Stadium I einschloss [98]. Das Ergebnis zeigte einen deutlichen Überlebensvorteil unter adjuvanter Chemotherapie mit Tegafur-Uracil (Hazard Ratio 0,74 [95%-KI 0,61 - 0,88]). Eine Betrachtung der einzelnen Stadien des NSCLC wurde nicht durchgeführt. Diese Daten wurden 2009 reanalysiert [78], um den Effekt im Stadium IA und IB zu ermitteln. Für Patienten im Stadium IA zeigte sich, mit einem Hazard Ratio von 0,84 (95%-KI 0,58 - 1,23), kein signifikanter Überlebensvorteil. Jedoch konnte für das Stadium IB ein signifikanter Vorteil festgestellt werden (Hazard Ratio 0,62 [95%-KI 0,42 - 0,90]).

Alam et al. [2] nahmen neben mehreren Abstracts die Studie von Ueda et al. [195] in ihren systematischen Review ohne Meta-Analyse auf.

Die Arbeit von Bria et al. [23] aus dem Jahr 2008 umfasste 7334 Patienten aus zwölf Studien. Darunter waren neben publizierten Studien, auch auf Kongressen vorgestellte Studien und eine Meta-Analyse (Individualdatenanalyse) aus dem Jahr 1995 [135]. Als Maß für den Vergleich der Gesamtüberlebenszeit wurde das Relative Risiko verwendet. Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil unter adjuvanter Chemotherapie, sowohl in der gesamten Analyse als auch in allen Subgruppenanalysen (Stadium I, II, III). Eine Unterteilung in Stadium IA und IB fand nicht statt. Aufgrund der Verwendung des Relativen Risikos, ist die Effektstärke zu dieser Arbeit nicht direkt vergleichbar.

Pignon et al. [145] beschränkten sich auf große Studien mit mehr als 300 Patienten, welche mit cisplatinbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Zudem

wurden Studien vor 1995 ausgeschlossen. Die Analyse der fünf eingeschlossenen Studien mit 4584 Patienten ergab einen Hazard Ratio von 0,89 (95%-KI 0,82 - 0,96), zusammengefasst für die Stadien I-III. In den Stadien II und III war der Überlebensvorteil für adjuvante Chemotherapie ebenfalls signifikant. Die Stadien IA und IB ergaben keinen signifikanten Überlebensvorteil unter adjuvanter Chemotherapie. Bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse in Stadium IA, ist zu berücksichtigen, dass die Analyse nur aus 347 Patienten bestand. Damit sind die Ergebnisse von Pignon et al. ähnlich zu dieser Dissertation. Obwohl in der eigenen Arbeit ein breiterer Einschluss an Chemotherapieregimes stattfand und über doppelt so viele Patienten eingebunden waren.

Die 2010 publizierte Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie [5], wurde von der „NSCLC Meta-analyses Collaborative Group“ erstellt, wie auch die Meta-Analyse aus dem Jahr 1995 [135]. In dieser Meta-Analyse aus Individualdaten wurden neben den neun Studien aus der Analyse von 1995, weitere 17 Studien mit insgesamt 8447 Patienten eingeschlossen. Unter den einfließenden Studien waren zwei Abstracts [140, 167], eine nur in japanisch veröffentlichte Studie [184] und drei nicht publizierte Studien. Die in der Analyse enthaltene Studie von Figlin et al. [62] verglich sofortige Chemotherapie (Cyclophosphamid, Doxorubicin und Cisplatin) mit späterer Gabe des gleichen Regimes bei Diagnose eines Rezidivs. Diese Studie entsprach nicht den Einschlusskriterien und wurde in der eigenen Analyse ausgeschlossen. In die Meta-Analyse dieser Dissertation sind vier Studien eingeschlossen worden [60, 93, 138, 160], welche in der Meta-Analyse der „NSCLC Meta-analyses Collaborative Group“ nicht erfasst wurden. Unter Betrachtung der Studien mit Chemotherapie gegenüber der Kontrollgruppe wurde ein Hazard Ratio von 0,86 (95%-KI 0,81 - 0,92) zum Vorteil der adjuvanten Chemotherapie berechnet. Die Gegenüberstellung von Radiochemotherapie und Radiotherapie ergab einen Hazard Ratio von 0,88 (95%-KI 0,81 - 0,97). Eine Subgruppenanalyse wurde innerhalb der Gruppe der Chemotherapeutika durchgeführt.

Mit Ausnahme der ältesten Meta-Analyse [135], bestätigen alle der aufgeführten Meta-Analysen den positiven Effekt auf das Überleben unter adjuvanter Chemotherapie. Differenzen gibt es für die Stadien IA und IB. Der Effekt in diesen Stadien wurde jedoch nur in drei Meta-Analysen ausgewertet. Im Vergleich zu

anderen adjuvante Chemotherapie betreffenden Meta-Analysen, wurde in keiner der anderen Arbeiten die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien in diesem Maße gewichtet. Zudem wurden keine Analysen nach Studien verschiedener Qualität berechnet und die Ergebnisse miteinander verglichen. Mit einem Suchzeitraum bis zum 01.06.2011 umfasst diese Dissertation einen sehr aktuellen Stand der Studienlage.

5.1.3 Meta-Analyse zu Gemcitabin in Kombination mit Platin

Das Ergebnis der Meta-Analyse weist tendenziell auf einen Überlebensvorteil durch die Behandlung mit der Kombination aus Gemcitabin und Platin hin. Die Analyse aller verwendbaren Studien zeigt einen gerade nicht mehr signifikanten Vorteil mit einem Hazard Ratio von 1,05 (95%-KI 0,99 - 1,11; $p = 0,08$). Werden nur hochwertige Level 1b Studien eingeschlossen, sinkt der Überlebensvorteil in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio 1,02 [95%-KI 0,96 - 1,09; $p = 0,47$]). In den neueren Studien ab 2004 kann kein Überlebensvorteil für eine der Vergleichsgruppen festgestellt werden. Aufgrund dieser Daten kann keine Empfehlung für die Kombination aus Gemcitabin und Platin gegenüber anderen Kombinationen ausgesprochen werden. In Subgruppenanalysen kristallisiert sich ebenfalls kein signifikanter Vorteil für Gemcitabin plus Platin heraus. Der Vergleich zwischen Paclitaxel und Gemcitabin, jeweils in Kombination mit Platin, zeigt einen Hazard Ratio von 1,05 (95%-KI 0,98 - 1,12; $p = 0,19$). Das Ergebnis spricht sich zwar tendenziell für die Kombination mit Gemcitabin aus, jedoch deutlich vor Erreichen der Signifikanz. Kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen ist bei der Analyse aller Studien ab 2004 zu erkennen (Hazard Ratio 1,02 [95%-KI 0,94 - 1,10; $p = 0,68$]). Eine Gegenüberstellung mit Studien, welche Vinkaalkaloide enthalten, erbringt keinen Unterschied des Effektes auf das Überleben - sowohl bei Betrachtung von Studien ab 2004, nur mit Level 1b, als auch bei Entfernung von Studien mit Gemcitabin in der experimentellen Gruppe. Ein tendenzieller Überlebensvorteil für die Kombination aus Gemcitabin mit Platin kann im Vergleich mit anderen platinhaltigen Regimes gesehen werden (Hazard Ratio 1,03 [95%-KI 0,98 - 1,07; $p = 0,24$]). Dieser Effekt verliert sich in aktuelleren Studien ab 2004 und zeigt eher einen Nachteil unter Gemcitabin plus Platin - Hazard Ratio mit Studien ab 2004: 0,96 (95%-KI 0,90 - 1,02; $p = 0,21$). Zusammenfassend ist aufgrund

der aktuellen Datenlage kein sicherer Überlebensvorteil unter einer Kombination aus Gemcitabin mit Platin gegenüber anderen Kombinationen erkennbar. Von einer leichten bis mittelgradigen Heterogenität ist in der Meta-Analyse von Gemcitabin mit einem platinhaltigen Chemotherapeutikum auszugehen. I^2 wird hier mit 41% für alle Studien und mit 35% für Level 1 Studien beziffert. Dies ist auch im Hinblick darauf zu bewerten, dass laut Higgins und Thompson et al. [85] jede vierte Meta-Analyse Werte für I^2 von größer 50% liefert. Also mit weitaus größerer Heterogenität. Ein Publikationsbias ist anhand der Funnel Plots nicht auszuschließen, da die Graphik eine geringe Anzahl an Studien mit großem Standardfehler, also kleinen Studien anzeigt.

Sowohl in die eigene Meta-Analyse zu Paclitaxel in Kombination mit Platin, als auch zu Gemcitabin und Platin wurden aus der Studie von Schiller et al. [172] nur zwei der Einzelvergleiche aufgenommen. Die weiteren Therapievergleiche unterschieden sich lediglich in der Platinverbindung und erzielten vergleichbare Ergebnisse. Anstatt Cisplatin wurde Carboplatin verwendet und umgekehrt. Eine Hinzunahme mehrerer vergleichbarer Therapiegruppen aus einer Studie hätte ein höheres Verzerrungsrisiko. Unterstützt wird dieses Vorgehen durch die Meta-Analyse von Jiang et al. [95] zum Vergleich von Cisplatin und Carboplatin. In der Therapie des NSCLC konnten sie zwischen beiden Substanzen keine relevanten Überlebensunterschiede nachweisen.

Die Analysen wurden jeweils ohne die Einzelvergleiche aus mehrarmigen Studien berechnet. Nur in der Analyse aller Studien zeigt sich dadurch eine signifikante Änderung des Ergebnisses. Ohne den Einzelvergleich aus Paclitaxel und Carboplatin gegenüber Gemcitabin und Cisplatin aus der dreiarmligen Studie von Scagliotti et al. [169] errechnet sich ein Hazard Ratio von 1,06 (95%-KI 1,00 - 1,12; $p = 0,04$). Dies zeigt einen gerade noch signifikanten Überlebensvorteil der Kontrollgruppe.

In der Suche nach ähnlichen Meta-Analysen, konnte eine Analyse zu dieser Kombination gefunden werden.

Le Chevalier et al. [112] veröffentlichten 2005 eine Meta-Analyse zum Vergleich von Gemcitabin in Kombination mit Platin gegenüber anderen platinhaltigen Regimes. Endpunkt der Analyse aus 13 randomisierten kontrollierten Studien mit 4556 Patienten war Überleben. Die jüngste der eingeschlossenen Studien stammte

aus dem Jahr 2002. Unter Gemcitabin in Kombination mit Platin ergab sich, gegenüber andere Regimes, ein signifikanter Überlebensvorteil - Hazard Ratio 0,90 (95%-KI 0,84 - 0,96). Die eigene Analyse mit der gleichen Gegenüberstellung bis zum Jahr 2011 umfasst 25 Studien (9941 Patienten), unter Abzug derer die in der experimentellen Kombination ebenfalls Gemcitabin enthalten 22 Studien (9041 Patienten). Eine der nur als Abstract verfügbaren Studien [124] in der Meta-Analyse von Chevalier et al. ist in der eigenen nicht enthalten. Die eigene weitaus umfangreichere Analyse kann keinen signifikanten Vorteil für eine der Therapiegruppen feststellen. Unter Einschluss aller geeigneten Studien errechnet sich ein Hazard Ratio von 1,03 (95%-KI 0,98 - 1,07; $p = 0,24$). In der Analyse ohne Gemcitabin in der Kombination der experimentellen Gruppe erreicht der Hazard Ratio einen fast identischen Wert (Hazard Ratio 1,03 [95%-KI 0,98 - 1,07; $p = 0,26$]).

5.1.4 Meta-Analyse zu Paclitaxel in Kombination mit Platin

Der Vergleich zwischen anderen Chemotherapiekombinationen mit der Kombination aus Paclitaxel und Platin zeigt insgesamt und in den Subgruppenanalysen keinen Unterschied in der Überlebenszeit. Unter Einbezug von 22 Studien mit 7571 Patienten, errechnet sich ein Hazard Ratio von 1,02 (95%-KI 0,97 - 1,07; $p = 0,48$). Werden nur mit Level 1b bewertete Studien verwendet, ergibt sich ein ähnlicher Hazard Ratio von 1,01 (95%-KI 0,93 - 1,09; $p = 0,89$). Es lässt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Analysen aus Studien mit verschiedenen Qualitätsniveaus feststellen. In der Subgruppenanalyse zur Gegenüberstellung von vinkaalkaloidbasierten Kombinationen zeigt sich ebenfalls kein Unterschied auf die Überlebenszeit - Hazard Ratio 1,02 (95%-KI 0,92 - 1,14; $p = 0,96$). Die Aussagekraft dieser Subgruppenanalyse ist eingeschränkt, da nur fünf Studien eingeschlossen werden konnten. In der Analyse der Studien ab 2004 verschiebt sich der Überlebensvorteil zur experimentellen Gruppe. Mit einem Hazard Ratio von 0,95 (95%-KI 0,88 - 1,03; $p = 0,22$) für alle und 0,92 (0,82 - 1,02; $p = 0,11$) für Level 1b Studien sind die Ergebnisse aber nicht signifikant. Ein in etwa gleich großer Effekt zwischen den Gruppen präsentiert sich im Vergleich von Paclitaxel und Platin gegenüber gemcitabinbasierten Therapiekombinationen (Hazard Ratio 1,02 [95%-KI 0,94 - 1,09; $p = 0,69$]). Hier zeigt sich auch bei alleiniger Betrachtung

der hochwertigen Studien, mit einem Hazard Ratio von 1,02 (95%-KI 0,91 - 1,14; $p = 0,75$), kein relevanter Unterschied. Unter Ausschluss der jeweiligen Einzelstudien aus mehrarmigen Studien ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse. Anhand dieser Analysen kann kein Überlebensvorteil für die Kombination aus Paclitaxel und Platin gegenüber anderen Kombinationen festgestellt werden.

In der Untersuchung auf statistische Heterogenität liefert der Wert für I^2 von 0% keinen Hinweis auf eine statistische Heterogenität. Eine etwas höhere Zahl errechnet sich in der Analyse der Level 1b Studien. I^2 beträgt hier 20%. Dies ist als leichter Hinweis auf eine Heterogenität zu werten. Die Auswertung der Funnel Plots zeigt eine weitgehend symmetrische Graphik. Kleine Studien sind jedoch unterrepräsentiert. Ein Publikationsbias kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Es konnte keine weitere Meta-Analyse über die Kombination aus Paclitaxel und Platin gefunden werden. In der Meta-Analyse von Grossi et al. [76] werden Drittgenerationschemotherapeutika betrachtet. In einer Subgruppenanalyse wurden lediglich Ansprechen und der Anteil mit Progress untersucht, jedoch keine Überlebenszeiten.

5.2 Potentielle Limitationen dieser Arbeit

In der Erstellung einer Meta-Analyse sind verschiedene Arten von Verzerrungen (Bias) möglich. Beginnend bei der Literatursuche können bei der Auswahl der Literatur systematische Fehler unterlaufen.

Eine potentielle Limitation dieser Arbeit ist die Beschränkung der verwendeten Studien auf die Sprachen Deutsch und Englisch. Studien, welche nur in anderen Sprachen veröffentlicht wurden, konnten nicht berücksichtigt werden. Bei Veröffentlichung von relevanter Literatur in anderen Sprachen, könnte dies zu einem „language bias“, also Sprachbias, geführt haben.

Ein Hauptproblem der Literatursuche ist, dass nicht alle relevante Literatur erfassbar ist. Kongressvorträge und lediglich als Abstracts veröffentlichte Studien werden nicht in den gängigen Datenbanken, wie PubMed, registriert. Eine systematische Suche nach diesen Studien gestaltet sich schwierig. Beispielsweise wurden in der eigenen Suche einige inhaltlich geeignete Studien ermittelt, von

welchen zum Zeitpunkt der Literatursuche nur der Abstract gefunden wurde. Im Bereich der neoadjuvanten Chemotherapie waren dies eine skandinavische [180] und eine italienische [168] Studie. Von zwei Studien zu adjuvanter Chemotherapie wurde ebenfalls nur der Abstract auffindig gemacht [114, 167]. An sich geeignet für den Vergleich zwischen Gemcitabin in Kombination mit Platin gegenüber anderen Regimes, waren vier auf Fachkongressen vorgestellte Studien [33, 64, 65, 124]. Dies sind nur Beispiele, eine gezielte Suche nach nur als Abstract publizierten oder auf Kongressen vorgestellten Studien würde eine weitaus größere Menge offenbaren.

Um diesem Problem entgegen zu wirken, wurde von der Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2007 eine Studienregistrierung eingeführt [63]. Diese schreibt vor, dass alle Studien von zugelassenen Medikamenten auf der Internetseite www.ClinicalTrials.gov publiziert werden müssen. Eine Studie des „British Medical Journal“ aus dem Jahr 2012 offenbarte, dass von lediglich 22% der Studien, innerhalb des verlangten Zeitraumes von einem Jahr, die Studienergebnisse publiziert worden waren [149].

In dieser Arbeit wurden keine Abstracts oder vorläufige auf Kongressen vorgestellte Ergebnisse eingeschlossen. Zum einen wird die Methodik der Studien zumeist nicht hinreichend beschrieben und die Studienqualität ist nicht fundiert beurteilbar. Zum anderen handelt es sich oftmals nicht um endgültige Ergebnisse, sondern um Interim-Analysen oder Teilergebnisse, welche keinen verlässlichen endgültigen Aussagen gleichkommen.

Für die Hinzunahme nicht im Volltext publizierter Studien spricht, dass ansonsten eine Selektion dieser Studien stattfindet [122]. Als eine Ursache für eine fehlende Veröffentlichung oder lediglich eine Publikation als Abstract kommt der „file drawer bias“, auch Publikationsbias genannt, in Frage. Er beschreibt die Tatsache, dass Studien ohne signifikante Ergebnisse nicht veröffentlicht werden. Diese ebenfalls relevanten Ergebnisse kommen nicht in die Öffentlichkeit und können daher nicht in Übersichtsarbeiten einfließen. Zudem werden Studien mit nicht signifikanten Ergebnissen, wenn sie den Weg in die Veröffentlichung finden, häufig später publiziert. Dieses Phänomen ist als „Time-lag bias“ bekannt.

Als Test auf einen Publikationsbias dient der Funnel Plot. Stellt sich der Funnel

Plot als umgekehrter Trichter und symmetrisch dar, ist von keinem Publikationsbias auszugehen. In der eigenen Meta-Analyse zeigt der Funnel Plot der Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie eine symmetrische umgekehrte Trichterform. Dementsprechend liegt kein Hinweis auf einen Publikationsbias vor. Die Anzahl der Studien zu neoadjuvanter Chemotherapie ist mit acht Studien unterhalb der Grenze von zehn Studien zur verlässlichen Auswertbarkeit [111], daher ist diese Graphik nur bedingt verwertbar. Es wird eine umgekehrte Trichterform angedeutet, wenn auch nicht optimal symmetrisch. Die Funnel Plots der Studien zu Gemcitabin und Paclitaxel in Kombination mit Platin sind jeweils an eine symmetrische Form angenähert. Sie lassen aber vermuten, dass kleinere Studien unterrepräsentiert sind. Somit ist hier ein Publikationsbias nicht auszuschließen. Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist die Publikation der gleichen Studienpopulation unter verschiedenen Autoren und zu verschiedenen Zeitpunkten des Follow-up's der Studie. Dies erhöht das Risiko, dass gleiche Studien mit der gleichen Gruppe von Patienten mehrfach in eine Meta-Analyse eingehen. Daher ist eine genaue Überprüfung auf Doppelpublikationen notwendig. In der Literaturrecherche war dieses Phänomen mehrfach aufgefallen. Beispielsweise war die Studienpopulationen von Winton et al. [203] und Butts et al. [27] identisch. Die Arbeit von Butts et al. [27] stellte ein Update der vorhergehenden Ergebnisse, publiziert von anderen Autoren, dar.

Zur Auswahl der Studien aus dem Suchergebnis wurden die Abstracts durchgelesen. Die Vollständigkeit und Qualität der Studienbeschreibung im Abstract kann Einfluss auf die Auswahl der Studie haben.

In der eigenen Arbeit wurden nur Studien mit verfügbarem Volltext verwendet. Dies war notwendig, da das primäre Augenmerk auf die Qualität der Methodik gerichtet wurde. In den Abstracts war diese nicht hinreichend beschrieben.

Als Basis für die Bewertung einer Studie diente der publizierte Volltext. Was darin beschrieben wurde, konnte erfasst und bewertet werden. Werden hier relevante Dinge weggelassen oder beschönigend beschrieben, kann der Reviewer nur dies bewerten. Eine verfälschte Qualitätsbewertung kann die Folge sein. So mussten mehrere Studien um ein Level abgestuft werden, da die Methodik unzureichend oder lückenhaft beschrieben war. Häufig wurden keine Angaben zur Art der

Randomisierung, Anwendung des Intention-to-treat-Prinzips oder Protokollverletzungen gemacht. Hilfreich ist das Verfassen der Studien nach dem CONSORT Protokoll. Dies ist ein auf randomisierten kontrollierten Studien spezialisierter Fragebogen und Flow-Diagramm [174], welche alle relevanten methodischen Eigenschaften erfassen.

In vielen Studien wurden nach der randomisierten Zuteilung in die Behandlungsgruppen Teilnehmer ausgeschlossen. Als Begründungen wurden oftmals nicht zutreffende Einschlusskriterien, fehlende Daten, andere Erkrankungen oder Verletzungen des Studienprotokolls angegeben. Die Entfernung von bereits randomisierten Patienten kann zur Verfälschung der Ergebnisse führen. Besonders problematisch ist dies nach Beginn der Therapie. So können aus eventuellen Nebenwirkungen der Behandlung entstandene Ausschlüsse oder Therapiegruppenwechsel nicht in die Auswertung eingehen. Um dies zu verhindern sollte die Auswertung nach dem Intention-to-treat-Prinzip in der bei der Randomisierung zugeteilten Gruppe erfolgen.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist der „Selection bias“. Bei einer Meta-Analyse beschreibt er die Auswahl oder den Ausschluss von Studien nicht nach den festgelegten Einschlusskriterien oder durch ungeeignete Kriterien.

Eine Vielzahl der eingeschlossenen Studien beinhaltete keine Angabe des Hazard Ratios. Eine Berechnung dieser wurde mit der Parmar-Methode durchgeführt. Als Grundlage verwendet diese die Kaplan-Meier-Kurve. Beim Ablesen der Überlebenswahrscheinlichkeiten können Messfehler entstehen, insbesondere, wenn Graphiken in der Originalarbeit in schlechter Qualität oder sehr klein abgedruckt wurden. Um dieses Risiko zu minimieren und die Auswertung zu standardisieren, wurden die Kaplan-Meier-Kurven in einem Graphik-Programm vergrößert dargestellt und ein fein untergliedertes, maßstabsgetreues Lineal angelegt. Ebenso können während der Berechnung durch die Wahl der Intervalle Ungenauigkeiten entstehen.

Die Therapiegruppen mehrarmiger Studien wurden als Einzelstudien in die Meta-Analyse übernommen. Ein möglicher dadurch entstandener Bias wurde durch eine Analyse ohne die jeweilige Einzelstudie überprüft. Durch eine Berechnung der Meta-Analysen mit Studien ab 2004 wurde der Effekt von anderen

Therapiemethoden in alten Studien überprüft. In die Überlebenszeiten fließen unter anderem chirurgische und diagnostische Aspekte ein. So haben sich die Operationsverfahren und technischen Möglichkeiten im Laufe der Zeit verändert. Eine unvollständige Resektion ist heute seltener und dank neuerer Verfahren der Pathologie präziser nachzuweisen. Die diagnostischen Möglichkeiten der Radiologie machen eine frühzeitigere Detektion von Metastasen und Rezidiven, sowie ein exakteres Staging möglich. Ebenso sind die Weiterentwicklung in der Behandlung von Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen zu berücksichtigen.

In dieser Dissertation wurden Meta-Analysen hinsichtlich des Gesamtüberlebens durchgeführt. Andere möglicherweise ebenfalls relevante Outcome-Parameter wie Ansprechraten, rezidivfreies oder progressionsfreies Überleben, Lebensqualität, Toxizität wurden nicht berücksichtigt.

Trotz therapeutischer Empfehlungen, basierend auf statistisch längeren Überlebenszeiten, ist bei der Therapiewahl die individuelle Gesamtsituation und der Patientenwunsch maßgeblich zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung

Auch 140 Jahre nach der Erstbeschreibung von Langhans in Marburg [49], zählt das Bronchialkarzinom zu den Malignomen mit vergleichsweise schlechter Prognose. Trotz des Fortschritts in Therapie und Diagnostik, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate derzeit zwischen 13 und 19% [154]. Neben der Erforschung neuer Therapiekonzepte, ist die Optimierung vorhandener Ansätze, besonders der Chemotherapie, von großer Bedeutung. Die variierende Qualität, selbst unter randomisierten kontrollierten Studien, ist ein bekanntes Problem. Bezug nehmend auf diese Problematik, wurden in dieser Arbeit mehrere Ziele verfolgt. Es sollte eine Übersicht über die aktuelle Studienlage erstellt werden. Die Studien sollten hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet und der Evidenzgrad ermittelt werden. Das Hauptziel lag in der Erstellung von Meta-Analysen zur Bestimmung des Gesamteffektes auf die Überlebenszeit und die Gegenüberstellung von Studien verschiedener Qualität. Für folgende vier Anwendungsgebiete von Chemotherapie bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) wurde dies durchgeführt:

1. neoadjuvante Chemotherapie, Stadium I bis IIIA
2. adjuvante Chemotherapie, Stadium I bis IIIA
3. Gemcitabin und Platin gegenüber anderen Kombinationen, ab Stadium IIIB
4. Paclitaxel und Platin gegenüber anderen Kombinationen, ab Stadium IIIB

In PubMed und Cochrane Library wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Anhand definierter Einschlusskriterien wurden Titel und Abstract durchgesehen und ungeeignete Studien ausgeschlossen. Die Bewertung der Studien erfolgte durch zwei unabhängige Personen. Bei unterschiedlichen Bewertungen wurde zur Konsensbildung eine dritte Person hinzugezogen. Unter Verwendung des ReviewManagers wurden Meta-Analysen der Studien mit Level 1b und 2b erstellt. Als Maß des Endpunktes Überlebenszeit, wurde der Hazard Ratio (HR) verwendet. War der HR nicht angegeben, wurde er mittels Parmar-Methode errechnet. Neben Subgruppenanalysen zu Stadium, Chemotherapie und Studien ab 2004, erfolgte eine Gegenüberstellung von Studien verschiedener Qualität.

Die Analyse zu neoadjuvanter Chemotherapie umfasste acht Studien (1849 Patienten), darunter vier mit Level 1b. Über alle Studien errechnete sich ein HR

von 0,85 (95%-KI 0,75 - 0,96), für die Studien mit Level 1b von 0,87 (95%-KI 0,74 - 1,03). Unter Einschluss aller Studien, zeigte sich somit ein signifikanter Überlebensvorteil. Bei Betrachtung der Level 1b Studien bestätigte sich dieser nicht.

In die Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie wurden 30 Einzelstudien (10403 Patienten) eingeschlossen. Der gepoolte HR betrug 0,88 (95%-KI 0,83 - 0,93). Die Analyse der 13 Level 1b Studien (6659 Patienten) zeigte vergleichbare Werte (HR 0,88 [95%-KI 0,82 - 0,95]). Ein signifikanter Überlebensvorteil errechnete sich in den Subgruppenanalysen der Stadien I, II und III, jeweils unter Einschluss aller Studien. In der Analyse zu Stadium IB und den hochwertigen Studien (Level 1b) zu Stadium I war der Überlebensvorteil nicht signifikant. Der signifikante Überlebensvorteil unter adjuvanter Chemotherapie wurde in dieser Meta-Analyse bestätigt, mit Ausnahme von Stadium IB und I. Eine Auswertung für das Stadium IA war aufgrund der schwachen Datenlage nicht möglich.

Die Analyse von anderen Kombinationen gegenüber Gemcitabin und Platin mit 34 Einzelstudien (12468 Patienten), ergab einen fast signifikanten Überlebensvorteil für die Kontrolle (HR 1,05 [95%-KI 0,99 - 1,11]). Mit einem HR von 1,02 (95%-KI 0,96 - 1,09), in der Analyse der 21 Level 1b Studien (8534 Patienten), konnte kein relevanter Unterschied der Therapiegruppen festgestellt werden. In Subgruppenanalysen zeigte sich ebenso kein signifikanter Überlebensunterschied.

Der Vergleich von anderen Chemotherapiekombinationen gegenüber Paclitaxel und Platin zeigte insgesamt und in Subgruppenanalysen keinen Unterschied auf das Überleben. Die Meta-Analyse aus 22 Einzelstudien (7571 Patienten) ergab einen HR von 1,02 (95%-KI 0,97 - 1,07), die der zwölf hochwertigen Studien mit 3844 Patienten einen von 1,01 (95%-KI 0,93 - 1,09).

FAZIT: Der Vergleich von Studien unterschiedlicher Qualität, zeigte in der Mehrheit der Analysen keinen relevanten Unterschied. Die Ergebnisse der Meta-Analysen zu neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie in verschiedenen Stadien des NSCLC bestätigten bestehende Ergebnisse. In der Behandlung des inoperablen NSCLC wurde in der Mehrheit der Analysen kein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination aus Gemcitabin und Platin, sowie Paclitaxel und Platin gegenüber anderen Chemotherapiekombinationen festgestellt.

7 Abstract

Lung cancer still continues to be a malignant tumor with comparatively poor prognosis 140 years after it was first documented by Langhans in Marburg [49]. Despite progress in therapy and diagnosis, the 5-year survival rate lies currently between 13 and 19% [154]. In most cases the patients are treated with chemotherapy. Besides research of new therapeutic concepts, optimization of existing concepts, especially of chemotherapy, is very important. Varying quality is common, even in randomized controlled trials. This dissertation deals with this particular problematic aspect and targets various related issues. A systematic literature analysis of four application areas of chemotherapy to non-small cell lung cancer (NSCLC) establishes a survey of the actual data. Each study was assessed for its methodic quality by using the Level of Evidence model of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. The main goal was to establish four meta-analyses for the purpose of determining the total effect on survival rate in a comparison of studies of varying quality:

1. neoadjuvant chemotherapy, stage I to IIIA
2. adjuvant chemotherapy, stage I to IIIA
3. combination of gemcitabine and platinum compared to other combinations, stage IIIB and higher
4. combination of paclitaxel und platinum compared to other combinations, stage IIIB and higher

Systematic research on studies dating from January 1980 until June 2011 was performed in the Medline and Cochrane Library. Title and abstract were examined on the basis of predefined criteria for inclusion. Ineligible studies were excluded. The quality of methodology was evaluated. The relevant data of each study were extracted by two scientists who worked independently of each other. If both assessments differed, the researchers came to a consensus with the help of a third party. Meta-analysis were calculated by ReviewManager. The Hazard Ratio (HR) was used to measure the benchmark of overall survival. Only those studies which passed the evaluation criteria as being level 1b and 2b were included. In addition to subgroup analyses of stages, therapy combinations and current studies since 2004, studies of various quality were compared.

Eight studies (involving 1, 849 patients) were included in the meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy. Among these eight studies, four are level 1. Overall an HR of 0.85 (95%-CI 0.75 - 0.96) was calculated. Level 1 studies were measured at a HR of 0.87 (95%-CI 0.74 - 1.03). All studies taken together showed a significant survival advantage for neoadjuvant chemotherapy. Level 1b studies did not confirm this result.

The meta-analysis of adjuvant chemotherapy included 30 studies (involving 10, 403 patients). The pooled HR was 0.88 (95%-CI 0.83 - 0.93). Similar values were calculated in analyses of 13 studies (6, 659 patients) in level 1 (HR 0.88 [95%-CI 0.82 - 0.95]). Significant survival benefit was calculated in subgroup analysis of stage I, II, III, each viewed in light of all studies. There was no significant survival benefit in analysis of stage IB and of high quality studies in stage I. These results confirm the significant survival benefit of adjuvant chemotherapy save in stages IB and I. Because of insufficient data, an analysis of stage IA was not practicable.

The combination of gemcitabine with platinum, in comparison with other treatment combinations, yielded a slight significant survival rate (HR 1.05 [95%-CI 0.99 - 1.11]). This meta-analysis covered 34 studies involving 12, 468 patients. The analysis of level 1 studies did not indicate a relevant difference between the experimental and control group. The analysis of the subgroups of vinca alkaloid-based, paclitaxel-based, platinum-based combinations or newer studies since 2004 showed no significant survival rates compared to the rate for control group. The comparison of the paclitaxel with platinum to other combinations of chemotherapy, both in overall analysis and subgroup analysis, indicated no survival differential. This meta-analysis of 22 studies (7, 571 patients) yielded a HR of 1.02 (95%-CI 0.97 - 1.07). The HR result from the analysis of twelve level 1b studies (3, 844 patients) was 1.01 (95%-CI 0.93 - 1.09).

CONCLUSION: In majority, there was no relevant difference shown in the result of comparing studies in various quality. The results of meta-analyses of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in different stages of NSCLC confirmed existing results. Most of the analysis of treatment of the inoperable NSCLC in combination with gemcitabine and platinum or paclitaxel and platinum presented no cause to a significant survival benefit, compared to other combinations.

Literaturverzeichnis

- [1] W. Akerley, H. Safran, K. Zaner, N. Ready, T. Mega, and T. Kennedy. Phase II trial of weekly paclitaxel and gemcitabine for previously untreated, stage IIIB-IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 107(5):1050–4, 2006.
- [2] N. Alam, G. Darling, F. A. Shepherd, J. A. Mackay, and W. K. Evans. *Post-operative chemotherapy in nonsmall cell lung cancer: a systematic review*, volume 81, pages 1926–36. Netherlands, 2006.
- [3] V. Alberola, C. Camps, M. Provencio, D. Isla, R. Rosell, C. Vadell, I. Bover, A. Ruiz Casado, P. Azagra, U. Jiménez, J. L. González Larriba, P. Diz, F. Cardenal, A. Artal, A. Carrato, S. Morales, J. J. Sanchez, R. de las Peñas, E. Felip, G. López Vivanco, and Spanish Lung Cancer Group. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 21(17):3207–13, 2003.
- [4] A. Ardizzoni, L. Boni, M. Tiseo, F. V. Fossella, J. H. Schiller, M. Paesmans, D. Radosavljevic, A. Paccagnella, P. Zatloukal, P. Mazzanti, D. Bisset, R. Rosell, and CISCA (CISplatin versus CARboplatin) Meta-analysis Group. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 99(11):847–57, 2007.
- [5] R. Arriagada, A. Auperin, S. Burdett, J. P. Higgins, D. H. Johnson, T. Le Chevalier, C. Le Pechoux, M. K. Parmar, J. P. Pignon, R. L. Souhami, R. J. Stephens, L. A. Stewart, J. F. Tierney, H. Tribodet, and J. van Meerbeeck. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. 375:1267–77, 2010.

-
- [6] R. Arriagada, B. Bergman, A. Dunant, T. Le Chevalier, J. P. Pignon, J. Vansteenkiste, and International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 350(4):351–60, 2004.
- [7] R. Arriagada, A. Dunant, J. P. Pignon, B. Bergman, M. Chabowski, D. Gruenewald, M. Kozlowski, C. Le Pechoux, R. Pirker, M. I. Pinel, M. Tarayre, and T. Le Chevalier. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. 28:35–42, 2010.
- [8] P. B. Bach, M. W. Kattan, M. D. Thornquist, M. G. Kris, R. C. Tate, M. J. Barnett, L. J. Hsieh, and C. B. Begg. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst*, 95(6):470–8, 2003.
- [9] W. Böcker, H. Denk, P. U. Heitz, and H. Moch. *Pathologie*. Urban und Fischer Verlag, Elsevier GmbH, 4 edition, 2008.
- [10] N. Becker and S. Holzmeier. Die 5 häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland für Frauen/Männer, 2007.
- [11] C. Begg, M. Cho, S. Eastwood, R. Horton, D. Moher, I. Olkin, R. Pitkin, D. Rennie, K. F. Schulz, D. Simel, and D. F. Stroup. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*, 276(8):637–9, 1996.
- [12] C. P. Belani, H. Choy, P. Bonomi, C. Scott, P. Travis, J. Haluschak, and W. J. Curran. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*, 23(25):5883–91, 2005.
- [13] C. P. Belani, J. S. Lee, M. A. Socinski, F. Robert, D. Waterhouse, K. Rowland, R. Ansari, R. Lilenbaum, and R. B. Natale. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*, 16(7):1069–75, 2005.

-
- [14] C. P. Belani, S. Ramalingam, M. C. Perry, R. V. LaRocca, D. Rinaldi, P. S. Gable, and W. J. Tester. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26(3):468–73, 2008.
- [15] T. Berghmans, M. Paesmans, A. P. Meert, C. Mascaux, P. Lothaire, J. J. Lafitte, and J. P. Sculier. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer*, 49(1):13–23, 2005.
- [16] D. Binder, H. Schweisfurth, C. Grah, C. Schaper, B. Temmesfeld Wollbruck, G. Siebert, N. Suttorp, and T. Beinert. Docetaxel/gemcitabine or cisplatin/gemcitabine followed by docetaxel in the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a multicentre randomized phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol*, 60(1):143–50, 2007.
- [17] G. R. Blumenschein, F. R. Khuri, J. von Pawel, U. Gatzemeier, W. H. Miller, R. M. Jotte, J. Le Treut, S. L. Sun, J. K. Zhang, Z. E. Dziewanowska, and A. Negro Vilar. Phase III trial comparing carboplatin, paclitaxel, and bexarotene with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: SPIRIT II. *J Clin Oncol*, 26(11):1879–85, 2008.
- [18] P. Bonomi and W. Shirazi. Chemoradiation in locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Res*, 105:171–88, 2001. Bonomi, P Shirazi, W Comparative Study Review Netherlands Cancer Treat Res. 2001;105:171-88.
- [19] J. D. Bradley, R. Paulus, M. V. Graham, D. S. Ettinger, D. W. Johnstone, M. V. Pilepich, M. Machtay, R. Komaki, J. Atkins, W. J. Curran, and Radiation Therapy Oncology Group. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and II-IA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group–RTOG 9705. *J Clin Oncol*, 23(15):3480–7, 2005.

-
- [20] J. R. Brahmer and D. S. Ettinger. Non-small cell lung cancer: adjuvant and neo-adjuvant chemotherapy. *Respirology*, 12(3):320–5, 2007.
 - [21] D. R. Brenner, J. R. McLaughlin, and R. J. Hung. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 6(3):e17479, 2011.
 - [22] E. Bria, F. Cuppone, F. L. Cecere, M. Milella, C. Nistico, F. Cignetti, and E. Terzoli. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer. 2:S7–11, 2007.
 - [23] E. Bria, R. J. Gralla, H. Raftopoulos, F. Cuppone, M. Milella, I. Sperduti, P. Carlini, E. Terzoli, F. Cignetti, and D. Giannarelli. Magnitude of benefit of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. 63:50–7, 2009.
 - [24] Stephan Brandenburg Bundesregierung (Gerhard Mertens. *Berufskrankheiten-Verordnung (BKV)*. Erich Schmidt Verlag. Berlin 2009, 1997.
 - [25] S. Burdett, L. Stewart, and PORT Meta-analysis Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer*, 47(1):81–3, 2005.
 - [26] S. Burdett, L. A. Stewart, and L. Rydzewska. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 1(7):611–21, 2006.
 - [27] C. A. Butts, K. Ding, L. Seymour, P. Twumasi Ankrah, B. Graham, D. Gandara, D. H. Johnson, K. A. Kesler, M. Green, M. Vincent, Y. Cormier, G. Goss, B. Findlay, M. Johnston, M. S. Tsao, and F. A. Shepherd. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. 28:29–34, 2010.
 - [28] F. Cardenal, M. P. Lopez Cabrerizo, A. Anton, V. Alberola, B. Massuti, A. Carrato, I. Barneto, M. Lomas, M. Garcia, P. Lianes, J. Montalar, C. Vadell,

- J. L. Gonzalez Larriba, B. Nguyen, A. Artal, and R. Rosell. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 17(1):12–8, 1999.
- [29] Dave Sackett Doug Badenoch Sharon Straus Brian Haynes Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009. CEBM Levels of Evidence Working Group; Bob Phillips, Chris Ball. The Oxford 2009 Levels of Evidence, 2009.
- [30] D. Cella, D. T. Eton, D. L. Fairclough, P. Bonomi, A. E. Heyes, C. Silberman, M. K. Wolf, and D. H. Johnson. What is a clinically meaningful change on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) Questionnaire? Results from Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study 5592. *J Clin Epidemiol*, 55(3):285–95, 2002.
- [31] J. W. Chang, T. C. Tsao, C. T. Yang, M. C. Lin, Y. C. Cheung, C. C. Liaw, and C. H. Chen. *A randomized study of gemcitabine plus cisplatin and vinorelbine plus cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer*, volume 31, pages 559–66. China Republic : 1949-, 2008.
- [32] Y. M. Chen, R. P. Perng, Y. C. Lee, J. F. Shih, C. S. Lee, C. M. Tsai, and J. Whang Peng. Paclitaxel plus carboplatin, compared with paclitaxel plus gemcitabine, shows similar efficacy while more cost-effective: a randomized phase II study of combination chemotherapy against inoperable non-small-cell lung cancer previously untreated. *Ann Oncol*, 13(1):108–15, 2002.
- [33] TE. Ciuleanu, M. Marian, and N. et all. Todor. Comparison of three cisplatin (P) doublets-gemcitabine/P (GP), paclitaxel/P (TP), etoposide/P (EP) in advanced (stage IIIB and IV) non-small cell lung cancer (NSCLC). 41:144 suppl, 2003.
- [34] Cochrane Collaboration. Cochrane Library, 2012.
- [35] M. H. Cohen, R. Justice, and R. Pazdur. *Approval summary: pemetrexed in the initial treatment of advanced/metastatic non-small cell lung cancer*, volume 14, pages 930–5. United States, 2009.

-
- [36] P. Comella, V. E. Chiuri, G. De Cataldis, G. Filippelli, L. Maiorino, G. Vessia, R. Cioffi, S. Mancarella, C. Putzu, E. Greco, L. Palmeri, R. Costanzo, A. Avallone, and L. Franco. Gemcitabine combined with either pemetrexed or paclitaxel in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II SICOOG trial. 68:94–8, 2010.
- [37] P. Comella, G. Frasci, N. Panza, L. Manzione, G. De Cataldis, R. Cioffi, L. Maiorino, E. Micillo, V. Lorusso, G. Di Rienzo, G. Filippelli, A. Lamberti, M. Natale, D. Bilancia, G. Nicoletta, A. Di Nota, and G. Comella. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 18(7):1451–7, 2000.
- [38] P. Comella, G. Frasci, N. Panza, L. Manzione, V. Lorusso, G. Di Rienzo, R. Cioffi, G. De Cataldis, L. Maiorino, D. Bilancia, G. Nicoletta, M. Natale, F. Carpagnano, C. Pacilio, M. De Lena, A. Bianco, and G. Comella. Cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine combination therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II randomized study of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 17(5):1526–34, 1999.
- [39] Corel. Corel Draw 9.0 Full Version, 1997.
- [40] L. Crino, G. V. Scagliotti, S. Ricci, F. De Marinis, M. Rinaldi, C. Gridelli, A. Ceribelli, R. Bianco, M. Marangolo, F. Di Costanzo, M. Sassi, S. Barni, A. Ravaioli, V. Adamo, L. Portalone, G. Cruciani, A. Masotti, G. Ferrara, F. Gozzelino, and M. Tonato. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol*, 17(11):3522–30, 1999.
- [41] S. Danson, M. R. Middleton, K. J. O’Byrne, M. Clemons, M. Ranson, J. Hassan, H. Anderson, P. A. Burt, C. Fairve Finn, R. Stout, I. Dowd, L. Ashcroft, C. Beresford, and N. Thatcher. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin,

- vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, 98(3):542–53, 2003.
- [42] B. Dautzenberg, J. Benichou, P. Allard, B. Lebeau, D. Coetmeur, J. M. Brechot, M. J. Postal, and C. Chastang. Failure of the perioperative PCV neoadjuvant polychemotherapy in resectable bronchogenic non-small cell carcinoma. Results from a randomized phase II trial. *Cancer*, 65(11):2435–41, 1990.
- [43] B. Dautzenberg, C. Chastang, R. Arriagada, T. Le Chevalier, D. Belpomme, M. Hurdebourcq, B. Lebeau, C. Fabre, P. Charvolin, and R. A. Guérin. Adjuvant radiotherapy versus combined sequential chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma. A randomized trial of 267 patients. GETCB (Groupe d’Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques). *Cancer*, 76(5):779–86, 1995.
- [44] R. H. de Boer, I. E. Smith, U. Pastorino, M. E. O’Brien, F. Ramage, S. Ashley, and P. Goldstraw. Pre-operative chemotherapy in early stage resectable non-small-cell lung cancer: a randomized feasibility study justifying a multicentre phase III trial. *Br J Cancer*, 79(9-10):1514–8, 1999.
- [45] R. De Pauw and J. P. van Meerbeeck. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*, 19(2):92–7, 2007.
- [46] A. Depierre, B. Milleron, D. Moro Sibilot, S. Chevret, E. Quoix, B. Lebeau, D. Braun, J. L. Breton, E. Lemarié, S. Gouva, N. Paillot, J. M. Bréchet, H. Janicot, F. X. Lebas, P. Terrioux, J. Clavier, P. Foucher, M. Monchâtre, D. Coëtmeur, M. C. Level, P. Leclerc, F. Blanchon, J. M. Rodier, L. Thiberville, A. Villeneuve, V. Westeel, C. Chastang, and French Thoracic Cooperative Group. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 20(1):247–53, 2002.
- [47] A. Depierre and V. Westeel. Overview of the role of neoadjuvant chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 28(4 Suppl 14):29–36, 2001.

-
- [48] Deutsches Cochrane Zentrum Freiburg. Cochrane Glossar, 2011.
- [49] G. Dhom. The history of bronchial carcinoma. *Pneumologie*, 58(9):680–5, 2004. 15343491.
- [50] J. Dietel, M. abd Dudenhausen and N. Suttorp. *Harrisons Innere Medizin*. 2 Bände. ABW Wissenschaftsverlag, 15. edition, 2002.
- [51] J. Y. Douillard, R. Rosell, M. De Lena, F. Carpagnano, R. Ramlau, J. L. Gonzáles Larriba, T. Grodzki, J. R. Pereira, A. Le Groumellec, V. Lorusso, C. Clary, A. J. Torres, J. Dahabreh, P. J. Souquet, J. Astudillo, P. Fournel, A. Artal Cortes, J. Jassem, L. Koubkova, P. His, M. Riggi, and P. Hurte-loup. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 7(9):719–27, 2006.
- [52] P Drings, H Dienemann, and M Wannenmacher. *Management des Lungenkarzinoms. Ein Leitfaden für die Praxis (Onkologie Aktuell) [Gebundene Ausgabe]*. Springer, Berlin, 1 edition, 2003.
- [53] M. J. Edelman, C. P. Belani, M. A. Socinski, R. H. Ansari, C. K. Obasaju, R. Chen, M. J. Monberg, and J. Treat. *Outcomes associated with brain metastases in a three-arm phase III trial of gemcitabine-containing regimens versus paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small cell lung cancer*, volume 5, pages 110–6. United States, 2010.
- [54] M. J. Edelman, J. I. Clark, K. Chansky, K. Albain, N. Bhoopalam, G. R. Weiss, J. K. Giguere, K. Kelly, J. Crowley, and D. R. Gandara. *Randomized phase II trial of sequential chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (SWOG 9806): carboplatin/gemcitabine followed by paclitaxel or cisplatin/vinorelbine followed by docetaxel*, volume 10, pages 5022–6. United States, 2004.
- [55] M. Egger, G. Davey Smith, M. Schneider, and C. Minder. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315(7109):629–34, 1997.

-
- [56] R. Ehmann, E. Boedeker, U. Friedrich, J. Sagert, J. Dippon, G. Friedel, and T. Walles. Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer: Revisiting a puzzling phenomenon. *Eur Respir J*, 2011.
- [57] C. Endo, Y. Saito, H. Iwanami, T. Tsushima, T. Imai, M. Kawamura, T. Kondo, K. Koike, M. Handa, R. Kanno, S. Fujimura, and North-east Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. A randomized trial of postoperative UFT therapy in p stage I, II non-small cell lung cancer: North-east Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. *Lung Cancer*, 40(2):181–6, 2003.
- [58] R. Feld, L. Rubinstein, and P. A. Thomas. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer. An LCSG Trial. *Chest*, 106(6 Suppl):307S–309S, 1994.
- [59] E. Felip, S. Cedres, S. Peralta, and A. Prat. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). 18 Suppl 9:ix143–6, 2007. Felip, E Cedres, S Peralta, S Prat, A Review *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 18/suppl 9/ix143 [pii] *Ann Oncol.* 2007 Jul;18 Suppl 9:ix143-6.
- [60] E. Felip, R. Rosell, J. A. Maestre, J. M. Rodriguez Paniagua, T. Moran, J. Astudillo, G. Alonso, J. M. Borro, J. L. Gonzalez Larriba, A. Torres, C. Camps, R. Guijarro, D. Isla, R. Aguiló, V. Alberola, J. Padilla, A. Sanchez Palencia, J. J. Sanchez, E. Hermosilla, and B. Massuti. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. 28:3138–45, 2010.
- [61] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 10 [Internet]., 2008.
- [62] R. A. Figlin and S. Piantodosi. A phase 3 randomized trial of immediate combination chemotherapy vs delayed combination chemotherapy in patients with completely resected stage II and III non-small cell carcinoma of the lung. *Chest*, 106(6 Suppl):310S–312S, 1994.

-
- [63] Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 Public Law 110-85 (September 27, 2007), 2007.
- [64] C. Galvez and F. Galmarini. Gemcitabine/cisplatin (G/P) vs gemcitabine/vinorelbine (G/V) in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Stage IIIB and IV. 11:4:115, 2000.
- [65] M. Gamaz, S. Makhoulfi, R. Baba Ahmed, and K. Bouzid. Gemcitabine/Docetaxel (G/D) versus Gemcitabine/Cisplatin (G/V) in stage III/IV non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. Part I. Vol 24:No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 17116, 2006.
- [66] U. Gatzemeier, J. von Pawel, M. Gottfried, G. P. ten Velde, K. Mattson, F. de Marinis, P. Harper, F. Salvati, G. Robinet, A. Lucenti, J. Bogaerts, and G. Gallant. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 18(19):3390–9, 2000.
- [67] G. Giaccone, C. Manegold, R. Rosell, U. Gatzemeier, and E. Quoix. An update on European randomized studies in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 25(4 Suppl 9):11–7, 1998. Giaccone, G Manegold, C Rosell, R Gatzemeier, U Quoix, E Research Support, Non-U.S. Gov't Review United states Semin Oncol. 1998 Aug;25(4 Suppl 9):11-7.
- [68] D. Gilligan, M. Nicolson, I. Smith, H. Groen, O. Dalesio, P. Goldstraw, M. Hatton, P. Hopwood, C. Manegold, F. Schramel, H. Smit, J. van Meerbeeck, M. Nankivell, M. Parmar, C. Pugh, and R. Stephens. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. 369:1929–37, 2007.
- [69] G. Goeckenjan, H. Sitter, M. Thomas, D. Branscheid, M. Flentje, F. Griesinger, N. Niederle, M. Stuschke, T. Blum, K. M. Deppermann, J. H. Ficker, L. Freitag, A. S. Lübke, T. Reinhold, E. Späth Schwalbe, D. Ukena, M. Wickert, M. Wolf, S. Andreas, T. Auberger, R. P. Baum, B. Baysal, J. Beuth, H. Bickelböller, A. Böcking, R. M. Bohle, I. Brüske, O. Burghuber, N. Dickgreber, S.

- Diederich, H. Dienemann, W. Eberhardt, S. Eggeling, T. Fink, B. Fischer, M. Franke, G. Friedel, T. Gauler, S. Gütz, H. Hautmann, A. Hellmann, D. Hellwig, F. Herth, C. P. Heussel, W. Hilbe, F. Hoffmeyer, M. Horneber, R. M. Huber, J. Hübner, H. U. Kauczor, K. Kirchbacher, D. Kirsten, T. Kraus, S. M. Lang, U. Martens, A. Mohn Staudner, K. M. Müller, J. Müller Nordhorn, D. Nowak, U. Ochmann, B. Passlick, I. Petersen, R. Pirker, B. Pokrajac, M. Reck, S. Riha, C. Rübe, A. Schmitt, N. Schönfeld, W. Schütte, M. Serke, G. Stamatis, M. Steingraber, M. Steins, E. Stoelben, L. Swoboda, H. Teschler, H. W. Tessen, M. Weber, A. Werner, H. E. Wichmann, E. Irlinger Wimmer, C. Witt, H. Worth, German Respiratory Society, and German Cancer Society. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. Interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society—abridged version]. *Pneumologie*, 65(8):e51–75, 2011.
- [70] M. Gottfried, R. Ramlau, M. Krzakowski, G. Ziolo, H. Olechnowicz, L. Koubkova, J. Dahabreh, A. Szczesna, G. L. Vivanco, R. P. Perng, F. Carpagnano, S. S. Leong, A. Fittipaldo, C. De Almeida, D. Aubert, and D. Grunenwald. Cisplatin-based three drugs combination (NIP) as induction and adjuvant treatment in locally advanced non-small cell lung cancer: final results. 3:152–7, 2008.
- [71] J. Gray, E. Sommers, M. Alvelo Rivera, L. Robinson, and G. Bepler. Neoadjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)*, 23(10):879–86, 2009.
- [72] F. A. Greco, Jr. Gray, J. R., D. S. Thompson, 3rd Burris, H. A., J. B. Erland, Jr. Barton, J. H., S. Litchy, G. A. Houston, J. A. Butts, C. Webb, C. Scott, and J. D. Hainsworth. Prospective randomized study of four novel chemotherapy regimens in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma: a minnie pearl cancer research network trial. *Cancer*, 95(6):1279–85, 2002.
- [73] C. Gridelli, C. Gallo, F. A. Shepherd, A. Illiano, F. Piantedosi, S. F. Robbiati, L. Manzione, S. Barbera, L. Frontini, E. Veltri, B. Findlay, S. Cigolari, R. Myers, G. P. Ianniello, V. Gebbia, G. Gasparini, S. Fava, V. Hirsh, A. Bezjak, L. Seymour, and F. Perrone. *Gemcitabine plus vinorelbine compared with*

- cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*, volume 21, pages 3025–34. United States, 2003.
- [74] A. Grigorescu, T. Ciuleanu, E. Firoiu, D. R. Muresan, G. Teodorescu, and B. R. Basson. *A randomized phase II trial of sequential gemcitabine plus vinorelbine followed by gemcitabine plus ifosfamide versus gemcitabine plus cisplatin in the treatment of chemo-naïve patients with stages III and IV non-small cell lung cancer (NSCLC)*, volume 57, pages 168–74. Ireland, 2007.
- [75] B. H. Gronberg, R. M. Bremnes, O. Flotten, T. Amundsen, P. F. Brunsvig, H. H. Hjelde, S. Kaasa, C. von Plessen, F. Stornes, T. Tollali, F. Wammer, U. Aasebo, and S. Sundstrom. *Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer*, volume 27, pages 3217–24. United States, 2009.
- [76] F. Grossi, M. Aita, C. Defferrari, F. Rosetti, A. Brianti, G. Fasola, O. Vinante, P. Pronzato, and G. Pappagallo. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *Oncologist*, 14(5):497–510, 2009.
- [77] C. Hamada, F. Tanaka, M. Ohta, S. Fujimura, K. Kodama, M. Imaizumi, and H. Wada. *Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer*, volume 23, pages 4999–5006. United States, 2005.
- [78] C. Hamada, M. Tsuboi, M. Ohta, S. Fujimura, K. Kodama, M. Imaizumi, and H. Wada. Effect of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil on survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer: an exploratory analysis from a meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Thorac Oncol*, 4(12):1511–6, 2009.
- [79] E. C. Hammond, I. J. Selikoff, and H. Seidman. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci*, 330:473–90, 1979.

-
- [80] S. S. Hecht. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 91(14):1194–210, 1999.
- [81] T. Hehr, G. Friedel, V. Steger, W. Spengler, S. M. Eschmann, M. Bamberg, and W. Budach. Neoadjuvant chemoradiation with paclitaxel/carboplatin for selected Stage III non-small-cell lung cancer: long-term results of a trimodality Phase II protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(5):1376–81, 2010.
- [82] N. Helbekkmo, S. H. Sundstrom, U. Aasebo, P. F. Brunsvig, C. von Plessen, H. H. Hjelde, O. K. Garpestad, A. Bailey, and R. M. Bremnes. *Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity*, volume 97, pages 283–9. England, 2007.
- [83] D. W. Henderson, K. Rödelasperger, H. J. Woitowitz, and J. Leigh. After Helsinki: a multidisciplinary review of the relationship between asbestos exposure and lung cancer, with emphasis on studies published during 1997–2004. *Pathology*, 36(6):517–50, 2004.
- [84] C. I. Henschke, D. I. McCauley, D. F. Yankelevitz, D. P. Naidich, G. McGuinness, O. S. Miettinen, D. M. Libby, M. W. Pasmantier, J. Koizumi, N. K. Altorki, and J. P. Smith. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*, 354(9173):99–105, 1999.
- [85] J. P. Higgins, S. G. Thompson, J. J. Deeks, and D. G. Altman. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327(7414):557–60, 2003.
- [86] A. Hiramatsu, Y. Iwasaki, Y. Koyama, N. Tamiya, S. Hosogi, M. Nakanishi, Y. Kohno, M. Ueda, T. Arimoto, and Y. Marunaka. *Phase II trial of weekly gemcitabine and split-dose cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer*, volume 39, pages 779–83. England, 2009.
- [87] E. C. Holmes. Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large cell undifferentiated carcinoma. *Chest*, 106(6 Suppl):293S–296S, 1994.

-
- [88] L. Horn and A. Sandler. Lung cancer adjuvant therapy. *Cancer J*, 13(3):210–6, 2007.
- [89] K. Hotta, K. Matsuo, H. Ueoka, K. Kiura, M. Tabata, and M. Tanimoto. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 22(19):3860–7, 2004.
- [90] C. Hsu, S. H. Kuo, F. C. Hu, A. L. Cheng, J. Y. Shih, C. J. Yu, C. C. Lin, T. C. Huang, P. C. Yang, and C. H. Yang. *Gemcitabine plus conventional-dose epirubicin versus gemcitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy for stage IIIB/IV non-small cell lung carcinoma—a randomized phase II trial*, volume 62, pages 334–43. Ireland, 2008.
- [91] S. A. Hussain, D. H. Palmer, D. E. Swinson, P. Riley, A. Wills, C. Brown, C. Draycott, A. El Modir, D. R. Peake, D. W. Rea, A. D. Chetiyawardana, and M. H. Cullen. A phase II clinical trial of gemcitabine and split dose cisplatin in advanced non-small cell lung cancer in an outpatient setting. *Oncol Rep*, 20(1):233–7, 2008.
- [92] M. Ichiki, M. Kawasaki, K. Takayama, K. Ninomiya, M. Kuba, F. Iwami, N. Miyazaki, K. Oishi, S. Takeo, H. Aizawa, and Y. Nakanishi. A multicenter phase II study of carboplatin and paclitaxel with a biweekly schedule in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Kyushu thoracic oncology group trial. *Cancer Chemother Pharmacol*, 58(3):368–73, 2006.
- [93] Y. Ichinose, N. Hara, M. Ohta, A. Motohiro, T. Kuda, and H. Aso. Postoperative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: prognostic value of DNA ploidy and post-recurrent survival. *J Surg Oncol*, 46(1):15–20, 1991.
- [94] M. Imaizumi and J.pan) Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer (Chubu. Postoperative adjuvant cisplatin, vindesine, plus uracil-tegafur chemotherapy increased survival of patients with completely resected p-stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 49(1):85–94, 2005.

-
- [95] J. Jiang, X. Liang, X. Zhou, R. Huang, and Z. Chu. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 57(3):348–58, 2007.
- [96] E. M. Karapanagiotou, A. Charpidou, I. Tzannou, K. Dilana, E. Kotteas, I. Tourkantonis, E. Kosmas, A. Provata, and K. Syrigos. A phase II study of sequential docetaxel and gemcitabine followed by docetaxel and carboplatin as first-line therapy for non-small cell lung cancer. *Med Oncol*, 25(3):303–8, 2008.
- [97] R. Karlsch and Z. A. Zeman. *Urangeheimnisse. Das Erzgebirge im Brennpunkt der Weltpolitik 1933-1960*, volume 3. aktualisierte Auflage, page 54. Germany, 2007.
- [98] H. Kato, Y. Ichinose, M. Ohta, E. Hata, N. Tsubota, H. Tada, Y. Watanabe, H. Wada, M. Tsuboi, N. Hamajima, and Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*, 350(17):1713–21, 2004.
- [99] S. M. Keller, S. Adak, H. Wagner, A. Herskovic, R. Komaki, B. J. Brooks, M. C. Perry, R. B. Livingston, and D. H. Johnson. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med*, 343(17):1217–22, 2000.
- [100] K. Kelly, J. Crowley, P. A. Bunn, C. A. Presant, P. K. Grevstad, C. M. Moinpour, S. D. Ramsey, A. J. Wozniak, G. R. Weiss, D. F. Moore, V. K. Israel, R. B. Livingston, and D. R. Gandara. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, 19(13):3210–8, 2001.
- [101] D. Köhler, B. Schönhofer, and T. Voshaar. *Pneumologie: Ein Leitfaden für rationales Handeln in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, 1. edition, 2009.

-
- [102] C. Kiyohara, T. Shirakawa, and J. M. Hopkin. Genetic polymorphism of enzymes involved in xenobiotic metabolism and the risk of lung cancer. *Environ Health Prev Med*, 7(2):47–59, 2002.
- [103] P. Kosmidis, N. Mylonakis, C. Nicolaides, C. Kalophonos, E. Samantas, J. Boukovinas, G. Fountzilas, D. Skarlos, T. Economopoulos, D. Tsavdaridis, P. Papakostas, C. Bacoyiannis, and M. Dimopoulos. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 20(17):3578–85, 2002.
- [104] P. A. Kosmidis, H. P. Kalophonos, C. Christodoulou, K. Syrigos, T. Makatsoris, D. Skarlos, C. Bakogiannis, C. Nicolaides, D. Bafaloukos, A. Bamias, E. Samantas, N. Xiros, I. Boukovinas, G. Fountzilas, and M. A. Dimopoulos. *Paclitaxel and gemcitabine versus carboplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group*, volume 19, pages 115–22. England, 2008.
- [105] K. Kubota, M. Kawahara, M. Ogawara, Y. Nishiwaki, K. Komuta, K. Minato, Y. Fujita, S. Teramukai, M. Fukushima, and K. Furuse. *Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase III study*, volume 9, pages 1135–42. England, 2008.
- [106] V. Kumar, A. K. Abbas, and N. Fausto. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease: International Edition*. Elsevier Inc., 7th edition edition, 2005.
- [107] Lung Cancer Study Group (USA) Lad, T. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 6(1):9–17, 1988.
- [108] C. Langer, S. Li, J. Schiller, W. Tester, B. L. Rapoport, and D. H. Johnson. *Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599*, volume 25, pages 418–23. United States, 2007.

-
- [109] C. J. Langer, J. Manola, P. Bernardo, J. W. Kugler, P. Bonomi, D. Cella, and D. H. Johnson. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 94(3):173–81, 2002.
 - [110] F. Langer, K. Hellsberg, W. H. Schutte, and M. I. Leschinger. [*Gemcitabine in the first line therapy of advanced and metastatic non-small-cell lung carcinoma (NSCLC): review of the results of phase III studies*], volume 28 Suppl 1, pages 1–28. Switzerland, 2005.
 - [111] K. W. Lauterbach, M. Lungen, and M. Schrappe. *Gesundheitsökonomie, Management und Evidence-based Medicine: Handbuch für Praxis, Politik und Studium: Eine systematische Einführung*. Schattauer, 2010.
 - [112] T. Le Chevalier, G. Scagliotti, R. Natale, S. Danson, R. Rosell, R. Stahel, P. Thomas, R. M. Rudd, J. Vansteenkiste, N. Thatcher, C. Manegold, J. L. Pujol, N. van Zandwijk, C. Gridelli, J. P. van Meerbeeck, L. Crino, A. Brown, P. Fitzgerald, M. Aristides, and J. H. Schiller. *Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes*, volume 47, pages 69–80. Ireland, 2005.
 - [113] C. H. Lee, Y. C. Ko, W. Goggins, J. J. Huang, M. S. Huang, E. L. Kao, and H. Z. Wang. Lifetime environmental exposure to tobacco smoke and primary lung cancer of non-smoking Taiwanese women. *Int J Epidemiol*, 29(2):224–31, 2000.
 - [114] Chung KY et al. Lee CG, Kim JH. A prospective randomized study of post-operative adjuvant chemo-radiotherapy (CT RT) vs. radiotherapy (RT) alone in resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC)[abstract]. *Int J RadiatOncol Biol Phys*, 32(1):A2036, 1995.
 - [115] C. Li, Y. Sun, Y. Pan, Q. Wang, S. Yang, and H. Chen. Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a literature-based meta-analysis. *Lung*, 188(5):359–64, 2010.

-
- [116] A. Liberati, D. G. Altman, J. Tetzlaff, C. Mulrow, P. C. Gøtzsche, J. P. Ioannidis, M. Clarke, P. J. Devereaux, J. Kleijnen, and D. Moher. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*, 62(10):e1–34, 2009.
- [117] R. C. Lilenbaum, C. S. Chen, T. Chidiac, P. O. Schwarzenberger, M. Thant, M. Versola, and S. R. Lane. *Phase II randomized trial of vinorelbine and gemcitabine versus carboplatin and paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer*, volume 16, pages 97–101. England, 2005.
- [118] P. Lorigan, J. Radford, A. Howell, and N. Thatcher. Lung cancer after treatment for Hodgkin’s lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol*, 6(10):773–9, 2005.
- [119] A. Martoni, A. Marino, F. Sperandi, S. Giaquinta, F. Di Fabio, B. Melotti, M. Guaraldi, G. Palomba, P. Preti, A. Petralia, F. Artioli, V. Picece, A. Farris, and L. Mantovani. *Multicentre randomised phase III study comparing the same dose and schedule of cisplatin plus the same schedule of vinorelbine or gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer*, volume 41, pages 81–92. England, 2005.
- [120] K. V. Mattson, R. P. Abratt, G. ten Velde, and K. Krofta. Docetaxel as neoadjuvant therapy for radically treatable stage III non-small-cell lung cancer: a multinational randomised phase III study. *Ann Oncol*, 14(1):116–22, 2003.
- [121] P. Mazzanti, C. Massacesi, M. B. Rocchi, R. Mattioli, P. Lippe, R. Trivisonne, F. Buzzzi, G. De Signoribus, G. Tuveri, G. Rossi, L. Di Lullo, F. Sturba, D. Morale, S. Catanzani, A. Pilone, M. Bonsignori, and T. Battelli. *Randomized, multicenter, phase II study of gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer*, volume 41, pages 81–9. Ireland, 2003.

-
- [122] L. McAuley, B. Pham, P. Tugwell, and D. Moher. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet*, 356(9237):1228–31, 2000.
- [123] A. McNeill. Tobacco use and effects on health, in: European Commission (Eds.): Tobacco or health in the European Union - Past, present and future. 2004.
- [124] M. J. Melo, P. Barradas, and A Costa. Results of a randomized phase III trial comparing 4 cisplatin (P)-based regimes in the treatment of locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): mitomycin/vinblastine/cisplatin (MVP) is no longer a therapeutic option. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 21:302a [abstract 1205], 2002.
- [125] T. C. Mineo, V. Ambrogi, V. Corsaro, and M. Roselli. Postoperative adjuvant therapy for stage IB non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 20(2):378–84, 2001.
- [126] T. S. Mok, K. C. Lam, C. Lee, L. Zhang, H. Wong, A. T. Chan, W. Yeo, A. P. Yim, K. Chak, and B. Zee. *Phase II randomized study comparing the toxicity profile of gemcitabine plus cisplatin with gemcitabine plus oral etoposide in the treatment of advanced non-small cell lung cancer*, volume 68, pages 485–92. 2005 S. Karger AG, Basel., Switzerland, 2005.
- [127] K. Nagai, R. Tsuchiya, T. Mori, H. Tada, Y. Ichinose, T. Koike, H. Kato, and Lung Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg*, 125(2):254–60, 2003.
- [128] S. Nagel, R. Califano, N. Thatcher, and F. Blackhall. Gemcitabine and carboplatin in combination for the treatment of advanced, metastatic, non-small cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 8(18):3265–75, 2007.
- [129] K. Nakagawa, H. Tada, A. Akashi, T. Yasumitsu, K. Iuchi, T. Taki, and K. Kodama. Randomised study of adjuvant chemotherapy for completely resected p-stage I-IIIa non-small cell lung cancer. 95:817–21, 2006.

-
- [130] M. Nakagawa, F. Tanaka, N. Tsubota, M. Ohta, M. Takao, H. Wada, and West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I non-small-cell lung cancer: the West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery (WJSG)–the 4th study. *Ann Oncol*, 16(1):75–80, 2005.
- [131] H. Nakamura, N. Kawasaki, M. Taguchi, and K. Kabasawa. Role of preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*, 54(3):325–9, 2006.
- [132] R. B. Natale. Gemcitabine-containing regimens vs others in first-line treatment of NSCLC. *Oncology (Williston Park)*, 18(8 Suppl 5):27–31, 2004. Natale, Ronald B Review United States Oncology (Williston Park). 2004 Jul;18(8 Suppl 5):27-31.
- [133] A. Niiranen, S. Niitamo Korhonen, M. Kouri, A. Assendelft, K. Mattson, and S. Pyrhönen. Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol*, 10(12):1927–32, 1992.
- [134] S. Novello, P. Bruzzi, C. Barone, R. Buosi, A. Masotti, G. Michetti, M. Fioretti, S. Barbera, M. Spatafora, L. Garetto, P. Mazzanti, V. Dongiovanni, G. Selvaggi, L. Crino, and G. V. Scagliotti. *Phase III study in stage IV non-small-cell lung cancer patients treated with two courses of cisplatin/gemcitabine followed by a randomization to three additional courses of the same combination or gemcitabine alone*, volume 18, pages 903–8. England, 2007.
- [135] NSCLCCollaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*, 311(7010):899–909, 1995.
- [136] Y. Ohe, Y. Ohashi, K. Kubota, T. Tamura, K. Nakagawa, S. Negoro, Y. Nishiwaki, N. Saijo, Y. Ariyoshi, and M. Fukuoka. *Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer:*

-
- Four-Arm Cooperative Study in Japan*, volume 18, pages 317–23. England, 2007.
- [137] M. Ohta, R. Tsuchiya, M. Shimoyama, K. Sawamura, T. Mori, N. Miyazawa, K. Suemasu, Y. Watanabe, M. Tomita, and M. Terashima. Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer. Results of a randomized prospective study. The Japan Clinical Oncology Group. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 106(4):703–8, 1993.
 - [138] W. Ou, H. B. Sun, X. Ye, B. B. Zhang, H. Yang, Q. Fang, P. Li, and S. Y. Wang. Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 5(7):1033–41, 2010.
 - [139] A. Paccagnella, F. Oniga, A. Bearz, A. Favaretto, M. Clerici, F. Barbieri, A. Riccardi, A. Chella, U. Tirelli, G. Ceresoli, S. Tumolo, R. Ridolfi, R. Biason, M. O. Nicoletto, P. Belloni, F. Veglia, and M. G. Ghi. *Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study*, volume 24, pages 681–7. United States, 2006.
 - [140] J. H. Park, J. Hong, Y. S. Kim, Y. Kim, S. Y. Kyung, C. H. An, S. P. Lee, J. W. Park, S. H. Jeong, J. Park, E. K. Cho, D. B. Shin, and J. H. Lee. Postoperative adjuvant therapy for stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.*, 2(suppl):651, 2007.
 - [141] J. H. Park, C. T. Lee, H. W. Lee, H. J. Baek, J. I. Zo, and Y. M. Shim. Postoperative adjuvant chemotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 27(6):1086–91, 2005.
 - [142] M. K. Parmar, V. Torri, and L. Stewart. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med*, 17(24):2815–34, 1998.
 - [143] H. I. Pass, H. W. Pogrebniak, S. M. Steinberg, J. Mulshine, and J. Minna. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg*, 53(6):992–8, 1992.

-
- [144] G. P. Pfeifer, M. F. Denissenko, M. Olivier, N. Tretyakova, S. S. Hecht, and P. Hainaut. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*, 21(48):7435–51, 2002.
- [145] J. P. Pignon, H. Tribodet, G. V. Scagliotti, J. Y. Douillard, F. A. Shepherd, R. J. Stephens, A. Dunant, V. Torri, R. Rosell, L. Seymour, S. G. Spiro, E. Rolland, R. Fossati, D. Aubert, K. Ding, D. Waller, and T. Le Chevalier. *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group*, volume 26, pages 3552–9. United States, 2008.
- [146] K. M. Pisters, R. J. Ginsberg, D. J. Giroux, J. B. Putnam, M. G. Kris, D. H. Johnson, J. R. Roberts, J. Mault, J. J. Crowley, and P. A. Bunn. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: A novel approach. Bimodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 119(3):429–39, 2000.
- [147] K. M. Pisters, M. G. Kris, R. J. Gralla, B. Hilaris, P. M. McCormack, M. S. Bains, and N. Martini. Randomized trial comparing postoperative chemotherapy with vindesine and cisplatin plus thoracic irradiation with irradiation alone in stage III (N2) non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol*, 56(4):236–41, 1994.
- [148] K. M. Pisters, E. Vallières, J. J. Crowley, W. A. Franklin, P. A. Bunn, R. J. Ginsberg, J. B. Putnam, K. Chansky, and D. Gandara. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol*, 28(11):1843–9, 2010.
- [149] A. P. Prayle, M. N. Hurley, and A. R. Smyth. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *BMJ*, 344:d7373, 2012.
- [150] J. L. Pujol, F. Barlesi, and J. P. Daures. *Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials*, volume 51, pages 335–45. Ireland, 2006.

-
- [151] Richard Stevens. Hazard Ratios - estimates hazard ratios from survival curves (implements method by Parmar et al.).
 - [152] N. A. Rizvi, G. J. Riely, C. G. Azzoli, V. A. Miller, K. K. Ng, J. Fiore, G. Chia, M. Brower, R. Heelan, M. J. Hawkins, and M. G. Kris. Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-bound paclitaxel as initial chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26(4):639–43, 2008.
 - [153] Robert Koch Institut. Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA), 2011.
 - [154] Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe, 2010, 2010.
 - [155] L. A. Robinson, J. C. Ruckdeschel, Jr. Wagner, H., and C. W. Stevens. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). 132:243S–265S, 2007.
 - [156] R. Rosell, U. Gatzemeier, D. C. Betticher, U. Keppler, H. N. Macha, R. Pirker, P. Berthet, J. L. Breau, P. Lianes, M. Nicholson, A. Ardizzoni, A. Chessa, J. Bogaerts, and G. Gallant. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol*, 13(10):1539–49, 2002.
 - [157] R. Rosell, J. Gómez Codina, C. Camps, J. Javier Sánchez, J. Maestre, J. Padilla, A. Cantó, A. Abad, and J. Roig. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer*, 26(1):7–14, 1999.
 - [158] R. Rosell, J. Gómez Codina, C. Camps, J. Maestre, J. Padille, A. Cantó, J. L. Mate, S. Li, J. Roig, and A. Olazábal. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 330(3):153–8, 1994.

-
- [159] R. Rosell, M. Tonato, and A. Sandler. The activity of gemcitabine plus cisplatin in randomized trials in untreated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 25(4 Suppl 9):27–34, 1998.
- [160] M. Roselli, S. Mariotti, P. Ferroni, A. Laudisi, D. Mineo, E. Pompeo, V. Ambrogi, and T. C. Mineo. Postsurgical chemotherapy in stage IB nonsmall cell lung cancer: Long-term survival in a randomized study. *Int J Cancer*, 119(4):955–60, 2006.
- [161] D. Rossi, D. Dennetta, M. Ugolini, P. Alessandrini, V. Catalano, S. L. Fedeli, P. Giordani, V. Casadei, A. M. Baldelli, F. Graziano, and G. Catalano. Weekly paclitaxel in elderly patients (aged > or = 70 years) with advanced non-small-cell lung cancer: an alternative choice? Results of a phase II study. *Clin Lung Cancer*, 9(5):280–4, 2008.
- [162] J. A. Roth, E. N. Atkinson, F. Fossella, R. Komaki, M. Bernadette Ryan, J. B. Putnam, J. S. Lee, H. Dhingra, L. De Caro, M. Chasen, and W. K. Hong. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 21(1):1–6, 1998.
- [163] J. A. Roth, F. Fossella, R. Komaki, M. B. Ryan, J. B. Putnam, J. S. Lee, H. Dhingra, L. De Caro, M. Chasen, and M. McGavran. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 86(9):673–80, 1994.
- [164] J. C. Rubio, S. Vazquez, F. Vazquez, M. Amenedo, J. L. Firvida, J. R. Mel, G. Huidobro, E. Alvarez, M. Lazaro, G. Alonso, and I. Fernandez. A phase II randomized trial of gemcitabine-docetaxel versus gemcitabine-cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*, 64(2):379–84, 2009.
- [165] R. M. Rudd, N. H. Gower, S. G. Spiro, T. G. Eisen, P. G. Harper, J. A. Littler, M. Hatton, P. W. Johnson, W. M. Martin, E. M. Rankin, L. E. James, W. M.

- Gregory, W. Qian, and S. M. Lee. *Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group*, volume 23, pages 142–53. United States, 2005.
- [166] A. B. Sandler, J. Nemunaitis, C. Denham, J. von Pawel, Y. Cormier, U. Gatzemeier, K. Mattson, C. Manegold, M. C. Palmer, A. Gregor, B. Nguyen, C. Niyikiza, and L. H. Einhorn. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 18(1):122–30, 2000.
- [167] K. Sawamura, T. Mori, and O. Doi. A prospective randomized controlled study of the postoperative adjuvant therapy for non-small cell lung cancer [abstract]. 4:A166, 1988.
- [168] G. Scagliotti, U. Pastorino, JF. Vansteenkiste, and et al. A phase III randomized study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine-cisplatin in early-stage non-small cell lung cancer: Follow-up data of CH.E.S.T. (abstract 7508). *J Clin Oncol*, 26:399s, 2008.
- [169] G. V. Scagliotti, F. De Marinis, M. Rinaldi, L. Crino, C. Gridelli, S. Ricci, E. Matano, C. Boni, M. Marangolo, G. Failla, G. Altavilla, V. Adamo, A. Ceribelli, M. Clerici, F. Di Costanzo, L. Frontini, and M. Tonato. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 20(21):4285–91, 2002.
- [170] G. V. Scagliotti, R. Fossati, V. Torri, L. Crinò, G. Giaccone, G. Silvano, M. Martelli, M. Clerici, F. Cignetti, M. Tonato, and Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95(19):1453–61, 2003.
- [171] G. V. Scagliotti, P. Parikh, J. von Pawel, B. Biesma, J. Vansteenkiste, C. Manegold, P. Serwatowski, U. Gatzemeier, R. Digumarti, M. Zukin, J. S. Lee, A. Mellemaard, K. Park, S. Patil, J. Rolski, T. Goksel, F. de Marinis,

- L. Simms, K. P. Sugarman, and D. Gandara. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26(21):3543–51, 2008.
- [172] J. H. Schiller, D. Harrington, C. P. Belani, C. Langer, A. Sandler, J. Krook, J. Zhu, and D. H. Johnson. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. 346:92–8, 2002.
- [173] W. Schuette, T. Blankenburg, C. P. Schneider, L. F. von Weikersthal, S. Guetz, G. Laier Groeneveld, J. C. Virchow, A. Chemaissani, and M. Reck. Randomized, multicenter, open-label phase II study of gemcitabine plus single-dose versus split-dose carboplatin in the treatment of patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 8(2):135–9, 2006.
- [174] K. F. Schulz, D. G. Altman, D. Moher, and For the CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*, 2011.
- [175] C. Sederholm, G. Hillerdal, K. Lamberg, K. Kolbeck, M. Dufmats, R. Westberg, and S. R. Gawande. *Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group*, volume 23, pages 8380–8. United States, 2005.
- [176] A. Sedrakyan, J. Van Der Meulen, K. O’Byrne, J. Prendiville, J. Hill, and T. Treasure. *Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis*, volume 128, pages 414–9. United States, 2004.
- [177] D. F. Signorini, O. Leung, R. J. Simes, E. Beller, V. J. Gebski, and T. Callaghan. Dynamic balanced randomization for clinical trials. *Stat Med*, 12(24):2343–50, 1993.
- [178] E. F. Smit, J. P. van Meerbeeck, P. Lianes, C. Debruyne, C. Legrand, F. Schramel, H. Smit, R. Gaafar, B. Biesma, C. Manegold, N. Neymark, and G.

- Giaccone. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group–EORTC 08975. 21:3909–17, 2003.
- [179] W. A. Song, N. K. Zhou, W. Wang, X. Y. Chu, C. Y. Liang, X. D. Tian, J. T. Guo, X. Liu, Y. Liu, and W. M. Dai. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol*, 5(4):510–6, 2010.
- [180] J. B. Sorensen, H. Riska, J. Ravn, O. Hansen, C. Butts, J. Mackey, C. Dumontet, Dabbagh, T. Palshof, C. Rytter, K. Mattson, L. Ladegaard, H. C. Pilegaard, and U. Aasboe. Scandinavian phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC stages IB-IIIa/T3, Abstract. 23:7146, 2005. National Univ Hosp, Copenhagen, Denmark; Univ Hosp, Helsinki, Finland; Odense Univ Hosp, Odense, Denmark; Aarhus Kommunehospital, Aarhus, Denmark; Vejle Hosp, Vejle, Denmark; Aarhus Kommunehospital, Aarhus, Denmark; Tromsø Hosp, Tromsø, Norway.
- [181] G. P. Stathopoulos, M. Veslemes, N. Georgatou, D. Antoniou, P. Giamboudakis, K. Katis, D. Tsavdaridis, S. K. Rigatos, I. Dimitroulis, S. Bastani, S. Loukides, K. Vergos, K. Marossis, T. Grigoratou, E. Kalatzi, M. Charalambatos, A. Paspalli, P. Michalopoulou, M. Stoka, and A. Gerogianni. Front-line paclitaxel-vinorelbine versus paclitaxel-carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *Ann Oncol*, 15(7):1048–55, 2004.
- [182] Statistische Bundesamt Deutschland. Jeder vierte Todesfall auf Krebsleiden zurückzuführen, 2011.
- [183] G. M. Strauss, 2nd Herndon, J. E., M. A. Maddaus, D. W. Johnstone, E. A. Johnson, D. H. Harpole, H. H. Gillenwater, D. M. Watson, D. J. Sugarbaker, R. L. Schilsky, E. E. Vokes, and M. R. Green. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation

-
- Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. 26:5043–51, 2008.
- [184] Kunishima K. A Study Group for Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer, S. S. A randomised controlled trial of postoperative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Jpn J Lung Cancer [Hai-Gan]*, 32:481–6, 1992.
- [185] Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer. A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer (the second cooperative study). The Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer (Chubu, Japan). *Eur J Surg Oncol*, 21(1):69–77, 1995.
- [186] H. Suehisa and S. Toyooka. Adjuvant chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *Acta Med Okayama*, 63(5):223–30, 2009. Suehisa, Hiroshi Toyooka, Shinichi Review Japan Acta medica Okayama Acta Med Okayama. 2009 Oct;63(5):223-30.
- [187] H. Tada, R. Tsuchiya, Y. Ichinose, T. Koike, N. Nishizawa, K. Nagai, and H. Kato. A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer (JCOG9304). *Lung Cancer*, 43(2):167–73, 2004.
- [188] R. Taylor, F. Najafi, and A. Dobson. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol*, 36(5):1048–59, 2007.
- [189] The-National-Lung-Screening-Trial-Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 365(5):395–409, 2011.
- [190] Copenhagen The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1.2, 2011.
- [191] M. Thomas, C. Rübe, P. Hoffknecht, H. N. Macha, L. Freitag, A. Linder, N. Willich, M. Hamm, G. W. Sybrecht, D. Ukena, K. M. Deppermann, C. Dröge, D. Riesenbeck, A. Heinecke, C. Sauerland, K. Junker, W. E. Berdel, M.

- Semik, and German Lung Cancer Cooperative Group. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, 9(7):636–48, 2008.
- [192] P. Thomas, G. Robinet, S. Gouva, P. Fournel, H. Lena, H. Le Caer, M. Perol, H. Berard, P. Bombaron, A. Vergnenegre, and J. P. Kleisbauer. *Randomized multicentric phase II study of carboplatin/gemcitabine and cisplatin/vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer GFPC 99-01 study (Groupe francais de pneumo-cancerologie)*, volume 51, pages 105–14. Ireland, 2006.
- [193] W.D. Travis, Thomas V. Colba, and B. Corrin. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours (International Histological Classification of Tumours)*. Springer, Berlin, 1999.
- [194] J. A. Treat, R. Gonin, M. A. Socinski, M. J. Edelman, R. B. Catalano, D. M. Marinucci, R. Ansari, H. H. Gillenwater, K. M. Rowland, R. L. Comis, C. K. Obasaju, and C. P. Belani. *A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer*, volume 21, pages 540–7. England, 2010.
- [195] H. Ueda, T. Sakada, M. Kuwahara, and A. Motohiro. A small randomized phase III single-center trial on postoperative UFT administration in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs*, 15(1):29–33, 2004.
- [196] H. Uramoto, R. Nakanishi, A. Nagashima, A. Uchiyama, M. Inoue, T. Osaki, T. Yoshimatsu, H. Sakata, K. Nakanishi, and K. Yasumoto. A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with bi-weekly carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus gemcitabine in patients with completely resected non-small cell lung cancer. 30:4695–9, 2010.
- [197] S. J. UyBico, C. C. Wu, R. D. Suh, N. H. Le, K. Brown, and M. S. Krishnam. Lung cancer staging essentials: the new TNM staging system and potential imaging pitfalls. *Radiographics*, 30(5):1163–81, 2010.

-
- [198] E. E. Vokes, J. E. Herndon, M. J. Kelley, M. G. Cicchetti, N. Ramnath, H. Neill, J. N. Atkins, D. M. Watson, W. Akerley, M. R. Green, Cancer B, and Leukemia Group. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*, 25(13):1698–704, 2007.
- [199] H. Wada, R. Miyahara, F. Tanaka, and S. Hitomi. Postoperative adjuvant chemotherapy with PVM (Cisplatin + Vindesine + Mitomycin C) and UFT (Uracil + Tegafur) in resected stage I-II NSCLC (non-small cell lung cancer): a randomized clinical trial. West Japan Study Group for lung cancer surgery (WJSG). *Eur J Cardiothorac Surg*, 15(4):438–43, 1999.
- [200] D. Waller, M. D. Peake, R. J. Stephens, N. H. Gower, R. Milroy, M. K. Parmar, R. M. Rudd, and S. G. Spiro. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 26(1):173–82, 2004.
- [201] C. H. Weissman, C. H. Reynolds, M. A. Neubauer, S. Pritchard, S. Kobina, and L. Asmar. A phase III randomized trial of gemcitabine-oxaliplatin versus carboplatin-paclitaxel as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 6(2):358–64, 2011.
- [202] S. K. Williamson, J. J. Crowley, P. N. Lara, J. McCoy, D. H. Lau, R. W. Tucker, G. M. Mills, D. R. Gandara, and Southwest Oncology Group Trial S0003. Phase III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without tirapazamine in advanced non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S0003. *J Clin Oncol*, 23(36):9097–104, 2005.
- [203] T. Winton, R. Livingston, D. Johnson, J. Rigas, M. Johnston, C. Butts, Y. Cormier, G. Goss, R. Inculet, E. Vallieres, W. Fry, D. Bethune, J. Ayoub, K. Ding, L. Seymour, B. Graham, M. S. Tsao, D. Gandara, K. Kesler, T. Demmy, F. Shepherd, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, and National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial

-
- Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 352(25):2589–97, 2005.
- [204] G. Xu, T. Rong, and P. Lin. Adjuvant chemotherapy following radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study on 70 patients. *Chin Med J (Engl)*, 113(7):617–20, 2000.
- [205] N. Yamamoto, K. Nakagawa, H. Uejima, T. Sugiura, Y. Takada, S. Negoro, K. Matsui, T. Kashii, M. Takada, Y. Nakanishi, T. Kato, and M. Fukuoka. Randomized phase II study of carboplatin/gemcitabine versus vinorelbine/gemcitabine in patients with advanced nonsmall cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) 0104. *Cancer*, 107(3):599–605, 2006.
- [206] N. Yamamoto, T. Yamanaka, Y. Ichinose, K. Kubota, H. Sakai, A. Gemma, N. Saijo, M. Fukuoka, and H. Niitani. Pooled analysis of S-1 trials in non-small cell lung cancer according to histological type. 30:2985–90, 2010.
- [207] M. Yoshimura, F. Imamura, K. Ueno, and J. Uchida. Gemcitabine/carboplatin in a modified 21-day administration schedule for advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 8(3):208–13, 2006. Yoshimura, Mana Imamura, Fumio Ueno, Kiyonobu Uchida, Junji Clinical Trial, Phase II United States Clinical lung cancer Clin Lung Cancer. 2006 Nov;8(3):208-13.
- [208] Y. H. Yu, C. C. Liao, W. H. Hsu, H. J. Chen, W. C. Liao, C. H. Muo, F. C. Sung, and C. Y. Chen. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol*, 6(1):32–7, 2011.
- [209] T. Zander, A. Hofmann, A. Staratschek Jox, S. Classen, S. Debey Pascher, D. Maisel, S. Ansén, M. Hahn, M. Beyer, R. K. Thomas, B. Gathof, C. Mauch, K. S. Delank, W. Engel Riedel, H. E. Wichmann, E. Stoelben, J. L. Schultze, and J. Wolf. Blood-based gene expression signatures in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 17(10):3360–7, 2011.
- [210] A. Ziegler, S. Lange, and R. Bender. [Survival analysis: Cox regression]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1:e42–4, 2007.

Abbildungsverzeichnis

1.1	nach „Die 5 häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland für Frauen und Männer“ (DKFZ Heidelberg, 2007) [10]	2
1.2	TNM-Klassifikation 7. Auflage (2009) [197]	7
3.1	Levels of Evidence des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (März 2009) [29]	14
4.1	Flowdiagramm: Suchstatistik der Meta-Analyse zu neoadjuvanter Chemotherapie	24
4.2	Funnel Plot der Meta-Analyse zu neoadjuvanter Chemotherapie vs. OP - Level 1 + 2 (4 Einzelstudien mit Level 1b und 4 mit Level 2b)	28
4.3	Forest Plot der Meta-Analyse zu neoadjuvanter Chemotherapie vs. OP - Level 1	29
4.4	Forest Plot der Meta-Analyse zu neoadjuvanter Chemotherapie vs. OP - Level 1 + 2	29
4.5	Flowdiagramm: Suchstatistik der Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie	30
4.6	Forest Plot der Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie vs. OP - Level 1 + 2	35
4.7	Forest Plot der Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie vs. OP - Level 1	36
4.8	Funnel Plot der Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie vs. OP - Level 1 + 2 (13 Einzelstudien mit Level 1b, 17 mit Level 2b) . . .	38
4.9	Funnel Plot der Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie vs. OP - Level 1 (13 Einzelstudien mit Level 1b)	38
4.10	Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie ab dem Jahr 2004 - Level 1 + 2	39

4.11 Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie ab dem Jahr 2004 - Level 1	40
4.12 Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium I - Level 1 + 2	42
4.13 Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium I - Level 1	43
4.14 Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium IB - Level 1 + 2	45
4.15 Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium II - Level 1 + 2	45
4.16 Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium II - Level 1	47
4.17 Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium III - Level 1 + 2	47
4.18 Flowdiagramm: Suchstatistik der Meta-Analyse zu Gemcitabin kombiniert mit Platin vs. anderen Chemotherapieregimes	48
4.19 Forest Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombina- tionen vs. Gemcitabin und Platin - Level 1 + 2	52
4.20 Forest Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombina- tionen vs. Gemcitabin und Platin - Level 1	53
4.21 Funnel Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombina- tionen vs. Gemcitabin und Platin - Level 1 (21 Einzelstudien) . . .	54
4.22 Funnel Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombina- tionen vs. Gemcitabin und Platin - Level 1 + 2 (21 Einzelstudien mit Level 1b, 13 Einzelstudien mit Level 2b)	55
4.23 Forest Plot der Subgruppenanalyse von Gemcitabin vs. Paclitaxel, jeweils in Kombination mit Platin - Level 1 + 2	56
4.24 Forest Plot der Subgruppenanalyse von Gemcitabin vs. Paclitaxel, jeweils in Kombination mit Platin - Level 1	56
4.25 Forest Plot der Subgruppenanalyse von vinkaalkaloidbasierter Che- motherapie vs. Gemcitabin und Platin - Level 1 + 2	58

4.26 Forest Plot der Subgruppenanalyse von vinkaalkaloidbasierter Chemotherapie vs. Gemcitabin und Platin - Level 1	58
4.27 Forest Plot der Subgruppenanalyse zu platinhaltigen Chemotherapiekombinationen vs. Gemcitabin und Platin - Level 1 + 2	60
4.28 Forest Plot der Subgruppenanalyse zu platinhaltigen Chemotherapiekombinationen (ohne Gemcitabin) vs. Gemcitabin und Platin - Level 1 + 2	61
4.29 Forest Plot der Subgruppenanalyse zu platinhaltigen Chemotherapiekombinationen vs. Gemcitabin und Platin - Level 1	62
4.30 Forest Plot der Subgruppenanalyse zu platinhaltigen Chemotherapiekombinationen (ohne Gemcitabin) vs. Gemcitabin und Platin - Level 1	63
4.31 Flowdiagramm der Suchstatistik von Paclitaxel und Platin vs. andere Chemotherapieregimes	64
4.32 Funnel Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombinationen vs. Paclitaxel und Platin (12 Einzelstudien mit Level 1b, 10 mit Level 2b)	68
4.33 Funnel Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombinationen vs. Paclitaxel und Platin - Level 1 (12 Einzelstudien)	68
4.34 Forest Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombinationen vs. Paclitaxel und Platin - Level 1	69
4.35 Forest Plot der Meta-Analyse zu anderen Chemotherapiekombinationen vs. Paclitaxel und Platin - Level 1 + 2	70
A.1 Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-based Medicine (März 2009) [29]	170
A.2 Beispielgraphik zur optimierten Auswertung der Kaplan-Meier-Kurve mit CorelDraw	172
A.3 Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie vor 2004 - Level 1 + 2	173
A.4 Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie Stadium I ab 2004 - Level 1 + 2	174
A.5 Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium I ab 2004 - Level 1	175

A.6 Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium IB ab 2004 - Level 1 + 2	175
A.7 Forest Plot der Meta-Analyse zu Chemotherapiekombinationen vs. Gemcitabin und Platin ab 2004 - Level 1	176
A.8 Forest Plot der Meta-Analyse zu Chemotherapiekombinationen vs. Gemcitabin und Platin ab 2004 - Level 1 + 2	177
A.9 Forest Plot der Subgruppenanalyse von einer paclitaxelbasierten Kombination (ohne Gemcitabin) vs. Gemcitabin und Platin - Level 1 + 2	178
A.10 Forest Plot der Subgruppenanalyse von einer paclitaxelbasierten Kombination (ohne Gemcitabin) vs. Gemcitabin und Platin - Level 1	178
A.11 Forest Plot der Meta-Analyse zu Vinkaalkaloide vs. Paclitaxel und Platin - Level 1 + 2	179
A.12 Forest Plot der Meta-Analyse zu Chemotherapiekombinationen vs. Paclitaxel und Platin ab 2004 - Level 1 + 2	179
A.13 Forest Plot der Meta-Analyse zu Chemotherapiekombinationen vs. Paclitaxel und Platin ab 2004 - Level 1	180
A.14 Forest Plot der Meta-Analyse zu gemcitabinhaltigen Kombinationen vs. Paclitaxel und Platin - Level 1 + 2	180
A.15 Forest Plot der Meta-Analyse zu gemcitabinhaltigen Kombinationen vs. Paclitaxel und Platin - Level 1	181
A.16 Forest Plot der Meta-Analyse zu gemcitabinhaltigen Kombinationen (ohne Paclitaxel) vs. Paclitaxel und Platin - Level 1 + 2	181
A.17 Forest Plot der Meta-Analyse zu gemcitabinhaltigen Kombinationen (ohne Paclitaxel) vs. Paclitaxel und Platin - Level 1	182

Tabellenverzeichnis

A.1	Übersicht der bewerteten Studien zu neoadjuvanter Chemotherapie	134
A.2	Methodische Eigenschaften der Studien zu neoadjuvanter Chemotherapie	138
A.3	Übersicht der bewerteten Studien zu adjuvanter Chemotherapie .	139
A.4	Methodische Eigenschaften der Studien zu adjuvanter Chemotherapie	146
A.5	Übersicht der bewerteten Studien zu Gemcitabin und Platin	149
A.6	Methodische Eigenschaften der Studien zu Gemcitabin und Platin	158
A.7	Übersicht der bewerteten Studien zu Paclitaxel und Platin	161
A.8	Methodische Eigenschaften der Studien zu Paclitaxel und Platin .	168

Abkürzungsverzeichnis

Ad	Adriamycin
adj.	adjuvant
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASR	altersstandardisierte Rate
AUC	Area under the curve [mg/(ml min)]
Ca	Carboplatin
ca.	circa
CAP	Cyclophosphamid + Doxorubicin + Cisplatin
Chemo	Chemotherapie
CI	confidence interval
Cis	Cisplatin
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CS	Case Series
CT	Computertomographie
Cyc	Cyclophosphamid
EBM	Evidenzbasierte Medizin (evidence based medicine)
EBUS	endobronchialer Ultraschall
ECOG-Status	Index zur Lebensqualität der Eastern Cooperative Oncology Group
ED	extensive disease, Marburger Klassifikation für SCLC
EGF-Antikörper	Epidermal-Growth-Factor-Receptor-Antikörper
etc.	et cetera
Etop	Etoposid
f.	für
FACT-L	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung
Fto	Ftorafur
ggf.	gegebenenfalls

HR(P)	mit Parmar-Methode berechneter Hazard Ratio
HR	Hazard Ratio
Indd	Individualdaten
infor.	informell
Iom	Iomustin
Iri	Irinotecan
ITT	Intention-to-treat
insg.	insgesamt
int.	international
JÜR	Jahres-Überlebensrate
k.A.	keine Angabe/n
KI	Konfidenzintervall
körp.	körperlich
KPS	Karnofsky performance status
LD	limited disease, Marburger Klassifikation für SCLC
LDH	Lactatdehydrogenase
MA	Meta-Analyse
max.	maximal
MIC	Mitomycin + Cisplatin + Ifosfamid
Mit	Mitomycin
MRT	Magnetresonanztomographie
MVP	Mitomycin + Cisplatin + Vinblastin
nachf.	nachfolgend
narr.	narrativ
neoadj.	neoadjuvant
NSCLC	non-small-cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
od.	oder
progn.	prognostisch
Pac	Paclitaxel
PAK	polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PORT	postoperativer Radiotherapie

postop.	postoperativ
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PS	Performance Status
PVM	Cisplatin + Vindesin + Mitomycin C
py	pack year
QL	Lebensqualität (Quality of Life)
rand.	randomisiert
RevMan	Review Manager (Computerprogramm)
RR	Relatives Risiko
RTX	Röntgen-Thorax-Aufnahme
SA	Symposium-Artikel
SCLC	small-cell lung cancer (kleinzelliges Bronchialkarzinom)
TBC	Tuberkulose
TNM	Classification of Malignant Tumours
TOI	Trial Outcome Index
UFT	Tegafur-Uracil
V	Vindesin
u.	und
UK	United Kingdom
USA	United States of Amerika
v.	von
Vc	Vincristin
VEGF-Antikörper	Vascular-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-Antikörper
vgl.	vergleiche
vs.	versus
Vinb	Vinblastin
Vino	Vinorelbin
VLD	very limited disease, Marburger Klassifikation für SCLC
wk	Woche
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Anhang

A.1 Studiensuche

Neben den Limits English, German, Clinical trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Humans und Cancer, wurde die systematische Suche mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

A.1.1 neoadjuvante Chemotherapie

(Lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenetic OR pleural OR respiratory OR Lunge OR Bronchien OR Bronchus OR Bronchial- OR Pulmonal OR Pulmonales OR Pulmonaler OR Pleural OR Pleurales OR Pleuraler OR Respiratorisch) AND (cancer OR cancers OR tumour OR tumours OR tumor OR tumors OR neoplasma OR neoplasms OR carcinoma OR carcinomas OR sarcoma OR sarcomas OR Tumor OR Tumore OR Karzinom OR Karzinome OR Krebs OR Neoplasma OR Neoplasmen OR Sarkom OR Sarkome OR Bronchialkarzinom OR Bronchialkarzinome OR Lungenkrebs) AND (Non small cell lung cancer AND (randomize* OR randomise*)) AND Non small cell lung cancer AND stage III AND (surgery OR resection OR operable OR resectable OR preoperative therapy OR postoperative therapy OR adjuvant therapy OR neoadjuvant therapy OR induction therapy OR induction OR combined modality therapy OR multimodality treatment)

A.1.2 adjuvante Chemotherapie:

(Lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenetic OR pleural OR respiratory OR Lunge OR Bronchien OR Bronchus OR Bronchial- OR Pulmonal OR Pulmonales OR Pulmonaler OR Pleural OR Pleurales OR Pleuraler OR Respiratorisch) AND (cancer OR cancers OR tumour OR tumours OR tumor OR tumors OR neoplasma OR neoplasms OR carcinoma OR carcinomas OR sarcoma OR sarcomas OR Tumor OR Tumore OR Karzinom OR Karzinome OR Krebs OR Neoplasma OR Neoplasmen OR Sarkom OR Sarkome OR Bronchialkarzinom OR Bronchi-

alkarzinome OR Lungenkrebs) AND (Non small cell lung cancer AND adjuvant chemotherapy AND (randomize* OR randomise*))

A.1.3 Gemcitabin und Platin:

(Lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenetic OR pleural OR respiratory OR Lunge OR Bronchien OR Bronchus OR Bronchial- OR Pulmonal OR Pulmonales OR Pulmonaler OR Pleural OR Pleurales OR Pleuraler OR Respiratorisch) AND (cancer OR cancers OR tumour OR tumours OR tumor OR tumors OR neoplasma OR neoplasms OR carcinoma OR carcinomas OR sarcoma OR sarcomas OR Tumor OR Tumore OR Karzinom OR Karzinome OR Krebs OR Neoplasma OR Neoplasmen OR Sarkom OR Sarkome OR Bronchialkarzinom OR Bronchialkarzinome OR Lungenkrebs) AND ((randomize* OR randomise*) AND Non small cell lung cancer AND (stage 4 OR stage 3 OR advanced) NOT (bevacizumab OR cetuximab) AND (cisplatin OR carboplatin OR oxaliplatin) AND (gemcitabine OR gemcitabin))

A.1.4 Paclitaxel und Platin:

(Lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenetic OR pleural OR respiratory OR Lunge OR Bronchien OR Bronchus OR Bronchial- OR Pulmonal OR Pulmonales OR Pulmonaler OR Pleural OR Pleurales OR Pleuraler OR Respiratorisch) AND (cancer OR cancers OR tumour OR tumours OR tumor OR tumors OR neoplasma OR neoplasms OR carcinoma OR carcinomas OR sarcoma OR sarcomas OR Tumor OR Tumore OR Karzinom OR Karzinome OR Krebs OR Neoplasma OR Neoplasmen OR Sarkom OR Sarkome OR Bronchialkarzinom OR Bronchialkarzinome OR Lungenkrebs) AND ((randomize* OR randomise*) AND Non small cell lung cancer AND (stage 4 OR stage 3 OR advanced) NOT (bevacizumab OR cetuximab) AND (cisplatin OR carboplatin OR oxaliplatin) AND paclitaxel))

A.2 Tabellen

A.2.1 neoadjuvante Chemotherapie

Tabelle A.1: Übersicht der bewerteten Studien zu neoadjuvanter Chemotherapie

N = Patientenzahl, S = Studientyp, LoE = Levels of Evidence, HR = Hazard Ratio, MA = Meta-Analyse, Indd. = Individualdaten, RCT = randomisierte kontrollierte Studie, LL = Leitlinie, CS = Case Series, EXP = Expert opinion, QL = Lebensqualität

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
350	Burdett_S 2006 [26]	präoperative Chemo + OP vs. OP, syst. Übersicht und Meta-Analyse	S. Burdett	2006	UK	Review + MA	1a	1310	präop. Chemotherapie + OP vs. OP	versch.	1. Überleben	HR 0.82 (95%-KI 0.69 - 0.97; p=0.02); keine Unteranalyse nach Stadium
374	Song_WA 2010 [179]	Überlebensvorteil durch neoadjuvante Chemotherapie bei NSCLC (Update von Burdett_S 2006)	W.A. Song	2010	China	MA	1a	3224	präop. Chemotherapie + OP vs. OP	versch.	1. Überleben	HR (insg.) 0.84 (95%-KI 0.77 - 0.92; p=0.0001), Stadium III: HR 0.84 (95%-KI 0.75 - 0.95; p=0.005)
359	Berghmans_T 2005 [15]	Überlebensverbesserung bei resektablem NSCLC mittels neoadjuvanter / adjuvanter Chemotherapie	T. Berghmans	2005	Belgien	MA	1a	590/7644	neoadj. Chemo + OP vs. OP adj. Chemo + OP vs. OP	versch.	1. Überleben	präop. Chemo: HR (insg.) 0.66 (95%-KI 0.48 - 0.93; p(Het)=0.07), Stadium III: HR = 0.65 (95%-KI 0.41 - 1.04); adj. Chemo Stadium I+II: HR 0.82 (95%-KI 0.76 - 0.89), Stadium III: HR 0.85 (95%-KI 0.69 - 1.04)
684	Nakamura_H 2006 [131]	Rolle von präoperativer Chemotherapie bei NSCLC	H. Nakamura	2006	Japan	MA	1a	564	neoadj. Chemo + OP vs. OP	versch.	1. Überleben	HR 0.85 (95%-KI 0.70 - 1.04)
348	Felip_E 2010 [60]	präoperative Chemo + OP vs. postoperative Chemo + OP vs. OP bei NSCLC im Stadium I, II, IIIA	E. Felip	2010	Spanien	RCT	1b	624	OP + adj. Chemo [Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6), 3 21-tägige Zyklen] vs. präop. Chemo [Chemo identisch mit adj. Chemo] + OP vs. OP	1 Monat post OP, alle 3 Monate bis 2 Jahre, alle 6 Monate bis 5 Jahre, danach jährlich	1. Überleben, 2. krankheitsfreies Überleben, 3. Toxizität	neoadj. Chemo + OP vs. OP: HR 0.88 (95%-KI 0.69 - 1.12); adj. Chemo + OP vs. OP: HR 1.01 (95%-KI 0.62 - 1.65)

Tabelle A.1: Übersicht der bewerteten Studien zu neoadjuvanter Chemotherapie - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
349	Gilligan_D 2007 [68]	präoperative Chemo bei resektablem NSCLC Stadium I-III (MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 Studie); Update (mit eig. Studie) von Burdett_S 2006 Meta	D. Gilligan	2007	UK	RCT	1b	519	präop. Chemo [6 verschiedene platinhaltige Regimes, je 3 21-tägige Zyklen] + OP vs. OP	1, 4, 6 Monate post OP, alle 3 Monate bis 2 Jahre, danach alle 6 Monate (Labor, Ansprechen, Nebenwirkungen)	1. Überleben, 2. QL, 3. Ausmaß der OP, 4. Zeit bis Rezidiv	HR 1.02 (95%-KI 0.80 - 1.31, p=0.86); Update von Burdett_S 2006 Meta (inkl. eigener Studie): HR 0.88 (95%-KI 0.76 - 1.01, p=0.07)
599	Pisters_KMW 2010 [148]	präoperative Chemo (Paclitaxel + Carboplatin) + OP vs. OP bei NSCLC (Phase III Studie, S9900) Stadium IB, II, IIIA	K.M.W. Pisters	2010	USA	RCT	1b	354	präop. Chemo [Paclitaxel (225 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6), 3 21-tägige Zyklen] + OP vs. OP	körp. Untersuchung, Labor, CT, RTX, Lufu nach 3. Zyklus; Follow-up alle 3, ab 1 Jahr alle 6, nach 4 Jahren alle 12 Monate	1. Überleben, 2. Zeit bis Progress, 3. Ansprechen, 4. Toxizität	HR 0.79 (95%-KI 0.60 - 1.06, p=0.11); medianes Überleben: (neoadj. Chemo + OP) 62 Monate vs. (OP) 41 Monate
568	Depierre_A 2002 [46]	präoperative Chemo + OP vs. OP bei resektablem NSCLC im Stadium IB, II, IIIA	A. Depierre	2002	Frankreich	RCT	2b	355	präop. Chemo [Mitomycin (6 mg/m ²) + Ifosfamid (1.5 mg/m ²) + Cisplatin (30 mg/m ²), 2 21-tägige Zyklen] vs. OP	alle 3 Monate RTX + körp. Untersuchung; alle 6 Monate Bronchoskopie + CT	1. Überleben, 2. Zeit bis Progress, 3. Ansprechen, 4. Toxizität	HR 0.78 (95%-KI 0.60 - 1.02)
378	Thomas_M 2008 [191]	Effekt v. präop. Chemoradio + präop. Chemo bei NSCLC Stadium III	M. Thomas	2008	Deutschland	RCT	1b	558	präop. Chemo [Cisplatin + Etoposid, 3 Zyklen; danach 2X tägl. Radio + Carboplatin + Vindesin] + OP vs. präop. Chemo [Cisplatin + Etoposid, 3 Zyklen] + OP + danach Radio	bis 2 Jahre alle 3 Monate, danach alle 6 Monate	1. Überleben ohne Progress, 2. Überleben, 3. Downstaging, freie Ränder nach OP	HR 1.10 (95%-KI 0.81 - 1.47, p=0.54)
36	deBoer_RH 1999 [44]	präoperative Chemo bei resektablem NSCLC im Frühstadium	R.H. de Boer	1999	UK	RCT	2b	22	präop. Chemo [Mitomycin-C (8 mg/m ²) + Vinblastin (6 mg/m ²) + Cisplatin (50 mg/m ²), 3 21-tägige Zyklen] + OP vs. OP	QL (EORTC QL-Score-30) vor Therapie + 3 Monate danach	1. QL, 2. Toxizität, 3. Ansprechen	keine Auswertung der Überlebenszeit
582	Nagai_K 2003 [127]	Induktionschemotherapie mit nachfolgender OP vs. OP bei NSCLC im Stadium IIIa N2 (JCOG9209)	K. Nagai	2003	Japan	RCT	2b	62	präop. Chemo [Cisplatin (80 mg/m ²) + Vindesin (3 mg/m ²) 3 28-tägige Zyklen] + OP vs. OP	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Zeit bis Progress, 3. Toxizität	HR(P) 1.05 (95%-KI 0.59 - 1.87, p=0.042); medianes Überleben: (Chemo+OP) 17, (OP) 16 Monate;
634	Rosell_R 1994 [158]	präoperative Chemotherapie + OP vs. OP bei NSCLC im Stadium IIIA	R. Rosell	1994	USA	RCT	2b	60	präop. Chemo [Mitomycin (6 mg/m ²) + Ifosfamid (3 g/m ²) + Cisaplatin (50 mg/m ²) 3 21-tägige Zyklen] + OP vs. OP; Radio des Mediastinums in beiden Gruppen	alle 2-3 Monate nach Studienende, ab 2 Jahre alle 4-6 Monate, ab 4 Jahre jährlich (Labor, körp. Untersuchung, Radiologie)	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. Aktivität d. K-ras Onkogens	medianes Überleben: (Chemo+OP) 26, (OP) 8 Monate (p<0.001)

Tabelle A.1: Übersicht der bewerteten Studien zu neoadjuvanter Chemotherapie - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
623	Rosell_R 1999 [157]	präoperative Chemotherapie bei NSCLC im Stadium IIIA: 7-jährige rand. kontroll. Studie (Update von Rosell_R 1994)	R. Rosell	1999	USA	RCT	2b	60	siehe Rosell_R 1994	siehe Rosell_R 1994	siehe Rosell_R 1994	HR(P) 0.53 (95%-KI 0.29 - 0.98, p=0.04); medianes Überleben: (neoadj. Chemo + OP) 22, (OP) 10 Monate (p=0.005)
635	Dautzenberg-B_1990 [42]	perioperative Chemotherapie + OP vs. OP (Stadium I-III)	B. Dautzenberg	1990	Frankreich	RCT	2b	26	präop. Chemo [Cyclophosphamid (600 mg/m ²) + Vindesin (3 mg/m ²) + Cisplatin (100 mg/m ²), 2 28-tägige Zyklen] + OP + postop. Chemo [2 weitere Zyklen wie präop. Chemo] vs. nur OP	alle 3 Monate, nicht näher beschrieben	1. Überleben, 2. Toxizität, 3. krankheitsfreies Überleben	HR(P) 1.08 (95%-KI 0.22 - 5.25, p=0.92); medianes Überleben: (Chemo+OP) 23, (OP) 21 Monate
681	Roth_JA 1994 [163]	perioperative Chemo + OP vs. OP bei resezierbarem NSCLC im Stadium IIIA	J.A. Roth	1994	USA	RCT	2b	60	präop. Chemo [Cyclophosphamid: postop. 3 weitere Zyklen] + OP vs. OP	während Chemo 1x/wk, RTX vor jedem Zyklus, CT alle 2 Zyklen, danach alle 3 Monate: Labor, körp. Untersuchung	1. Überleben	medianes Überleben: (Chemo+OP) 64, (OP) 11 Monate, 2-JÜR (Chemo+OP) 60% vs. (OP) 25%
625	Roth_JA 1998 [162]	Long-time-follow-up: perioperative Chemo + OP vs. OP allein bei resezierbarem NSCLC im Stadium IIIA	J.A. Roth	1998	USA	RCT	2b	60	siehe Roth_JA 1994	siehe Roth_JA 1994	1. Überleben	HR(P, aller randomisierten Patienten) 0.55 (95%-KI 0.28 - 1.09, p=0.09), HR(P, nur Patienten mit OP) 0.40 (95%-KI 0.14 - 1.13, p=0.08)
684	Pass_HI 1992 [143]	präoperative Chemotherapie bei NSCLC im Stadium IIIA - Interim-Analyse	H.I. Pass	1992	USA	RCT	2b	27	präop. Chemo [Cisplatin + Etoposid] + OP vs. OP + Radiatio	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Zeit bis Progress, 3. krankheitsfreies Überleben	medianes Überleben: (Chemo+OP) 28.7, (OP+Radiatio) 15.6 Monate
682	Mattson_KV 2003 [120]	neoadjuvante Chemotherapie mit Docetaxel bei radikal behandelbarem NSCLC im Stadium III (Phase III Studie)	K.V. Mattson	2003	Finnland	RCT	2b	274	präop. Chemo [Docetaxel (100 mg/m ²), 3 21-tägige Zyklen] + OP od. Radiatio (Einzelfall-Entscheidung) vs. OP od. Radiatio (Einzelfall-Entscheidung)	nicht detailliert angegeben	1. Überleben, 2. Toxizität, 3. krankheitsfreies Überleben	medianes Überleben: (Chemo+OP/Radiatio) 14.8, (OP/Radiatio) 12.6 Monate
482	Hehr_T 2010 [81]	neoadj. Radiochemotherapie bei NSCLC im Stadium III (Langzeitergebnisse, Phase II Studie)	T. Hehr	2010	Deutschland	CS	4	59	Induktionsschemo [Paclitaxel (100 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=2), 4 7-tägige Zyklen] + Radiochemo [Paclitaxel (50 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=2), 3 7-tägige Zyklen + Radiatio (45 Gy)]	Ansprechen: CT nach Induktionsschemo, vor OP	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität	medianes Überleben 22.9 Monate

Tabelle A.1: Übersicht der bewerteten Studien zu neoadjuvanter Chemotherapie - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
68	Pisters-KM_1a [146]	präoperative Chemotherapie bei NSCLC im Frühstadium	K.M.W. Pisters	2000	USA	CS	4	94	präop. Chemo [Paclitaxel (225 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6), 2 21-tägige Zyklen] + OP + postop Chemo [3 Zyklen, identisch mit präop. Chemo]	alle 3 Monate körp. Untersuchung + RTX bis 1 Jahr danach alle 6 Monate	1. Ansprechen, 2. Überleben, 3. Toxizität	Überleben: 1-JÜR: 85%, 2-JÜR: 56%
600	Gray_J 2009 [71]	neoadjuvante Chemotherapie bei resektablem NSCLC	J. Gray	2009	USA	Review, narr.	4					
339	Brahmer_JR 2007 [20]	adjuvante u. neoadjuvante Chemotherapie bei NSCLC	J.R. Brahmer	2007	USA	Review, narr.	4					
344	DePauw_R 2007 [45]	neoadjuvante Chemotherapie bei NSCLC	R. De Pauw	2007	Belgien	Review, narr.	4					
355	Horn_L 2007 [88]	adj. Therapie bei Lungenkarzinom (neoadj. u. adj. Therapie)	L. Horn	2007	Kanada	Review, narr.	4					
37	Depierre-A_1 [47]	Überblick über die Rolle neoadjuvanter Chemotherapie bei NSCLC im Frühstadium	A. Depierre	2001	Frankreich	Review, narr.	4					

Tabelle A.2: Methodische Eigenschaften der in die Meta-Analyse eingehenden Studien zu neoadjuvanter Chemotherapie

Ref.-Nr.	Dateiname	Art der Randomisierung	Wie übermittelt?	Kriterien d. Stratifizierung	Fallzahl berechnet? / erreicht?	Grund für vorzeitige Beendigung	Änderung d. Protokolls?	ITT	Postop. Radiatio	Withdrawals	mono-/ multizentrische Studie
348	Felip_E 2010 [60]	k.A.	Fax	Tumorgröße, Alter	ja/ja		nein	ja	bei postop. N2 Lymphknotenbefall	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 5 Patienten (0.8%) wg. fehlenden Daten, andere withdrawals werden in ITT-Population ausgewertet	multizentrisch
349	Gilligan_D 2007 [68]	k.A.	k.A.	Klinik, PS, Histologie, (T- u. N-) Stadium	ja / ja (primäre)		↑ der Fallzahl	ja	beide Gruppen nach geplanter Therapie möglich (z.B. bei Progress)	beschrieben; nach Randomisierung kein Ausschluss von Patienten	multizentrisch
599	Pisters_KMW 2010 [148]	dynamisch balancierte Randomisierung	k.A.	k.A.	ja/nein	andere Studien deutlichen Vorteil f. adj. Chemo	nein	ja	nicht beschrieben	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 17 Patienten (4.8%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
568	Depierre_A 2002 [46]	k.A.	Telefon	Zentrum	ja/ja		nein		bei unvollständiger Entfernung od. pT3 bzw. pN2	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 18 Patienten (4.8%) wg. fehlenden Daten, andere withdrawals werden in ITT-Population ausgewertet	multizentrisch
582	Nagai_K 2003 [127]	k.A.	k.A.	k.A.	ja/nein (ca. 1/3 erreicht)	langsame Rekrutierung (in 18 Zentren)	nein	nein	bei unvollständiger Entfernung od. Inoperabilität	nicht beschrieben	multizentrisch
623	Rosell_R 1999 [157]	k.A.	Telefon	Größe, Lage, Histologie, Anzahl der N2 Lymphknoten-Gruppen	nein/nein		nein	nein	beide Gruppen Mediastinum	nicht beschrieben	multizentrisch
635	Dautzenberg-B_1990 [42]	k.A.	k.A.	in jedem Zentrum randomisiert	nein/nein		nein	nein	bei N2 Lymphknotenbefall	beschrieben; keine Patienten vor Therapiebeginn ausgeschlossen	multizentrisch
625	Roth_JA 1998 [162]	Blockrandomisierung	k.A.	Metastasen, Alter, Histologie	ja/nein (ca. 1/2 erreicht)	deutlicher Überlebensunterschied zwischen den Gruppen	nein	nein	bei unvollständiger Entfernung od. Inoperabilität (als Protokoll-Fehler gewertet) u. Radiatio außerhalb der Studie	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 2 Patienten (7.1%) aufgrund anderer Erkrankung bzw. Patientenwunsch	monozentrisch

A.2.2 adjuvante Chemotherapie

Tabelle A.3: Übersicht der bewerteten Studien zu adjuvanter Chemotherapie

N = Patientenzahl, S = Studientyp, LoE = Levels of Evidence, HR = Hazard Ratio, MA = Meta-Analyse, Indd. = Individualdaten, RCT = randomisierte kontrollierte Studie, LL = Leitlinie, CS = Case Series, EXP = Expert opinion, QL = Lebensqualität

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
583	Alam_N [2] 2006	postoperative Chemotherapie bei NSCLC	N. Alam	2006	USA	system. Review	2					
334	Arrigada meta 2010 [5]	postop. Chemotherapie mit / ohne Radiatio bei NSCLC	NSCLC Meta-analyses Collaborative Group	2010	UK/ Frankreich	2 MA (Indd.)	1a	8447/2660	(1) OP + adj. Chemotherapie vs. OP; (2) OP + adj. Radiochemo vs. Radiatio	versch.	Überleben	(1) HR 0.86 (95%-KI 0.81 - 0.92, p<0.0001); (2) HR (insg.) 0.88 (95%-KI 0.81 - 0.97, p=0.009)
359	Berghmans_T 2005 [15]	Überlebensverbesserung durch neoadjuvante / adjuvante Chemotherapie bei resektablem NSCLC	T. Berghmans	2005	Belgien	MA	1a	590/7644	(1) neoadj. Chemo + OP vs. OP; (2) adj. Chemo + OP vs. OP	versch.	Überleben	(1) HR (insg.) 0.66 (95%-KI 0.48 - 0.93), Stadium III: HR 0.65 (95%-KI 0.41 - 1.04); (2) Stadium I+II: HR 0.82 (95%-KI 0.76 - 0.89), Stadium III: HR 0.85 (95%-KI 0.69 - 1.04)
610	Bria_E 2008 [23]	adjuvante Chemotherapie bei NSCLC	E. Bria	2008	Italien	MA	1a	7334	platinhaltige Chemotherapie vs. andere	versch.	1. Überleben, 2. Zeit bis Progress	RR (insg.) 0.91 (95%-KI 0.85 - 0.97, p=0.011)
326	Hamada-C_2005 [77]	adjuvante Chemotherapie mit Tegafur-Uracil bei NSCLC	C. Hamada	2005	Japan	MA	1a	2003	OP vs. OP + UFT-Chemotherapie	versch.	1. Überleben (5-JÜR, 7-JÜR)	HR (insg., pooled) 0.74 (95%-KI 0.61 - 0.88, p=0.001)
353	Hamada_C 2010 [78]	Effekt der postop. Gabe von Tegafur-Uracil bei NSCLC im Stadium IA u. IB (Überarbeitung v. Hamada_C 2005)	C. Hamada	2010	Japan	MA (Indd.)	1a	1269	OP vs. OP + UFT-Chemotherapie	versch.	Überleben	Stadium IA: HR 0.84 (95%-KI 0.58 - 1.23); Stadium IB: HR 0.62 (95%-KI 0.42 - 0.90, log-rank p=0.011)
365	NSCLC Col-labGroup 1995 [135]	Chemotherapie bei NSCLC: Meta-Analyse als Update von Individualdaten aus 52 Studien	NSCLC Col-laborative Group	1995	Frankreich	MA (Indd.)	1a	9387	(1) OP vs. OP + Chemo; (2) radikale Radiatio vs. radikale Radiatio + Chemo, (3) Supportive care vs. supportive care + Chemo; jew. cisplatinbasierte Chemo	versch.	Überleben	(1) HR: 0.87 (95%-KI 0.74 - 1.02, p=0.08); (2) HR: 0.87 (95%-KI 0.79 - 0.96, p=0.005); (3) HR: 0.73 (95%-KI 0.63 - 0.85, p=0.0001)

Tabelle A.3: Übersicht der bewerteten Studien zu adjuvanter Chemotherapie - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
368	Pignon_JP 2008 [145]	adj. Chemo mit Cisplatin: eine gepoolte Analyse der LACE Collaboration	J.P. Pignon	2008	Italien	MA (Indd.)	1a	4584	(1) OP + adj. Chemo (Cisplatin) vs. OP; (2) OP + adj. Chemo + Radiatio vs. OP + Radiatio	versch.	1. Überleben, 2. krankheitsfreies Überleben, 3. Toxizität	(1) HR (insg.) 0.89 (95%-KI 0.82 - 0.96, p=0.005); Stadium IA: HR 1.40 (95%-KI 0.95 - 2.06); Stadium IB: HR 0.93 (95%-KI 0.78 - 1.10); Stadium II: HR 0.83 (95%-KI 0.73 - 0.95); Stadium III: HR 0.83 (95%-KI 0.72 - 0.94); kein signifikanter Unterschied zw. Chemotherapeutika
73	Sedrakyan-A_1 [176]	postoperative Chemotherapie bei NSCLC	A. Sedrakyan	2004	UK	MA	1a	7200	OP + adj. Chemotherapie vs. OP	versch.	1. Überleben	HR (insg.) 0.87 (95%-KI 0.81 - 0.93, p=0.0001); cisplatinbasierte Chemo: HR 0.89 (95%-KI 0.82 - 0.96, p=0.003); Chemo m. UFT: HR 0.83 (95%-KI 0.73 - 0.95, p=0.006)
333	Arriagada_R 2009 [7]	Langzeitergebnisse bei adj. cisplatinbasierter Chemotherapie nach Resektion (Update von Arriagada-R_1)	R. Arriagada	2009	Frankreich/int.	RCT	1b	1867	OP + adj. Chemo [Cisplatin (80-120 mg/m ² , nach Blutwerten) + Vindesin (3 mg/m ²) od. Vinblastin (4 mg/m ²) od. Vinorelbin (30 mg/m ²) od. Etoposid (100 mg/m ²)] vs. OP; + Radiatio (je nach Zentrum)	alle 12 Monate	1. Überleben, 2. rezidivfreies Überleben, 3. sekundäre Malignome	HR 0.91 (95%-KI 0.81 - 1.02, p=0.11)
29	Arriagada-R_1 [6]	adjuvante Chemo mit Cisplatin bei NSCLC	R. Arriagada	2004	weltweit	RCT	1b	1867	OP + adj. Chemo [Cisplatin (80-120 mg/m ²), 3-4 Zyklen] vs. OP	nach 6 Monaten, dann jährlich	1. Überleben, 2. krankheitsfreies Überleben, 3. weitere Primärtumore, 4. ungünstige Effekte	HR 0.86 (95%-KI 0.76 - 0.98, p<0.03), 5-JÜR: mit Chemo 55%, ohne 50%

Tabelle A.3: Übersicht der bewerteten Studien zu adjuvanter Chemotherapie - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
342	Butts_CA 2010 [27]	Vinorelbine + Cisplatin vs. Kontrolle bei komplett reseziertem NSCLC in Stadium IB u. II (Phase III Studie), Update von Winton-T_1	C.A. Butts	2010	Kanada	RCT	1b	482	OP + adj. Chemo [Cisplatin (50 mg/m ² , 4 28-tägige Zyklen) + Vinorelbin (25 mg/m ² , bei den ersten 18 Patienten 30 mg/m ² , wöchentlich über 16 Wochen)] vs. OP	alle 3 Monate, nach 3 Jahren alle 6 Monate: körp. Untersuchung, RTX, QL	1. Überleben, 2. erkrankungsspezifisches Überleben	Überleben: HR 0.78 (95%-KI 0.61 - 0.99, p=0.04)
345	Douillard_JY 2006 [51]	Vinorelbin und Cisplatin bei komplett reseziertem NSCLC im Stadium IB-IIIa	J.Y. Douillard	2006	Frankreich	RCT	1b	849	OP + adj. Chemo [Vinorelbine (30 mg/m ²) + Cisplatin (100 mg/m ²)] vs. OP	die ersten 48 Monate alle 3 Monate, danach alle 6 Monate	1. Überleben, 2. rezidivfreies Überleben, 3. Sicherheit	HR 0.80 (95%-KI 0.66 - 0.96, p=0.017)
40	Endo-C_1 [57]	postoperative UFT-Therapie bei NSCLC	C. Endo	2003	Japan	RCT	1b	221	OP + adj. Chemo [UFT (260 mg/m ² od. 400 mg pro Tag über 2 Jahre) vs. OP	monatlich körp. Untersuchung, alle 3 Monate RTX und Labor	1. Überleben, 2. krankheitsfreies Überleben	HR 0.88 (95%-KI 0.51 - 1.52, p=0.65), HR(invers) 1.134 (95%-KI 0.654 - 1.965); 5-JÜR (adj. Gruppe) 79%, (Kontrolle) 75%;
348	Felip_E 2010 [60]	neoadj. Chemo + OP vs. adj. Chemo + OP vs. OP bei NSCLC im Frühstadium	E. Felip	2010	Spanien	RCT	1b	624	OP + adj. Chemo [Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6), 3 21-tägige Zyklen] vs. neoadj. Chemo [identisch mit adj. Chemo] + OP vs. OP	1 Monat post OP, bis 2 Jahre alle 3 Monate, bis 5 Jahre alle 6 Monate, danach jährlich	1. Überleben, 2. krankheitsfreies Überleben, 3. Nebenwirkung	neoadj. Chemo + OP vs. OP: HR 0.88 (95%-KI 0.69 - 1.12); adj. Chemo + OP vs. OP: HR 1.01 (95%-KI 0.62 - 1.65)
351	Gottfried_M 2008 [70]	Cisplatinbasierte 3er Kombination als Induktion und adj. Chemo bei lokal fortgeschrittenem NSCLC	M. Gottfried	2008	Polen	RCT	1b	156	beide Gruppen Induktions-Chemo [Cisplatin (80 mg/m ²) + Vinorelbin (25 mg/m ²) + Ifosfamid (3 g/m ²), 3 21-tägige Zyklen] danach Randomisierung: OP + Chemo [2 Zyklen wir Induktions-Chemo] vs. OP	nicht detailliert beschrieben	1. 2-JÜR, 2. Toxizität, 3. krankheitsfreies Überleben, 4. Überleben	medianes Überleben: Chemo 31.8 Monate, Kontrolle: 32.3 Monate, 2-JÜR=62,2%
49	Imaizumi-M_1 [94]	adj. Chemotherapie bei NSCLC im Stadium T1N0 und T2N0	M. Imaizumi	2004	Japan	RCT	1b	150	(1) OP + adj. Chemo [PVU (Cisplatin + Vindesin + UFT) vs. (2) OP + adj. Chemo [UFT (Uracil + Tegafur) vs. OP (Kontrolle)]	alle 3 Monate, nach 2 Jahren alle 6 Monate: körp. Untersuchung, Labor, RTX	1. Überleben (5-JÜR), 2. Rezidivfreiheit nach 5 Jahren	(1) vs. Kontrolle: HR(P) 0.47 (95%-KI 0.22 - 1.01, p=0.054); (2) vs. Kontrolle: HR(P) 0.94 (95%-KI 0.48 - 1.82, p=0.853); sign. höhere 5-JÜR bei PVU (p=0,045);

Tabelle A.3: Übersicht der bewerteten Studien zu adjuvanter Chemotherapie - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
53	Keller-SM_2 [99]	postoperative adj. Chemotherapie bei NSCLC im Stadium II / IIIA	S.M. Keller	2000	USA	RCT	1b	488	OP + adj. Radio-Chemo [Cisplatin 60 mg/m ²) + Etoposid (120 mg/m ² , 4 28-tägige Zyklen) + Radiotherapie (insg. 50.4 Gy) vs. OP + Radiotherapie (insg. 50.4 Gy)	körp.Untersuchung, Labor, RTX, CT-Thorax + oberes Abdomen alle 3 Monate bis 2 Jahre, dann alle 6 Monate, nach 5 Jahren jährlich	1. Überleben, 2. Rezidivhäufigkeit	HR(P) 1.02 (95%-KI 0.80 - 1.30)
60	Mineo-TC_1 [125]	postoperative adj. Therapie bei Stadium IB NSCLC	T.C. Mineo	2001	Italien	RCT	1b	66	OP + adj. Chemo [Cisplatin (100 mg/m ²) + Etoposid (120 mg/m ²), max. 6 28-tägige Zyklen] vs. OP	alle 3 Monate, nach 2 Jahren alle 6 Monate: körp. Untersuchung, Labor, RTX (CT alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren)	1. Überleben, 2. krankheitsfreies Überleben	HR(P) 0.57 (95%-KI 0.28 - 1.17)
70	Roselli-M_1 [160]	adj. Chemotherapie bei NSCLC im Stadium IB	M. Roselli	2006	Italien	RCT	1b	140	OP + adj. Chemo [Cisplatin (100 mg/m ²) + Etoposid (120 mg/m ²), 6 21-tägige Zyklen] vs. OP	alle 3 Monate, nach 2 Jahren alle 6 Monate: Labor, RTX (CT alle 6 Monate, nach 2 Jahren jährlich)	1. Überleben, 2. rezidivfreies Überleben	HR(P) 0.59 (95%-KI 0.38 - 0.93)
72	Scagliotti-GV_1 [170]	adj. Chemotherapie bei reseziertem NSCLC im Stadium I, II oder IIIA	G.V. Scagliotti	2003	Italien	RCT	1b	1209	OP + Chemotherapie [Mitomycin (8 mg/m ²) + Vindesin (3 mg/m ²) + Cisplatin (100 mg/m ²), max. 3 21-tägige Zyklen] vs. OP	alle 3 Monate, nach 2 Jahren alle 6 Monate: körp. Untersuchung, RTX alle 6 Monate	1. Überleben, 2. rezidivfreies Überleben, 3. Toxizität	HR 0.96 (95%-KI 0.81- 1.13, p=0,589)
375	Strauss_GM 2008 [183]	adj. Therapie mit Paclitaxel + Carboplatin bei NSCLC im Stadium IB	G.M. Strauss	2008	USA	RCT	1b	344	OP + adj. Chemo [Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6), 3 21-tägige Zyklen] vs. OP	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. erkrankungsfreies Überleben	HR 0.83 (95%-KI 0.64 - 1.08); sign. Vorteil wenn Tumordurchmesser ≥ 4 cm: HR, 0.69 (95%-KI 0.48 - 0.99, p=0.043)
84	Waller-D_2004 [200]	adj. Chemotherapie bei NSCLC (Stadium I-IIIa)	D. Waller	2004	UK	RCT	1b	381	OP + Chemo [MIC (Mitomycin + Cisplatin + Ifosfamid) od. MVP (Mitomycin + Cisplatin + Vinblastin) od. CV (Vindesin + Cisplatin) od. NP (Vinorelbin + Cisplatin), je 3 21-tägige Zyklen] vs. OP, Radiotherapie erlaubt	nach 3 Monaten nach Chemo, bei allen nach 6 u. 12 Monaten, danach jährlich	1. Überleben	HR(insg.) 1.02 (95%-KI 0.77- 1.35); Stadium I: HR(Peto) 0.99 (95%-KI 0.49 - 1.99); Stadium II: HR(Peto) 1.23 (95%-KI 0.79 - 1.94); Stadium IIIA: HR(Peto) 0.74 (95%-KI 0.46 - 1.19)
86	Winton-T_1 [203]	postoperative adj. Chemotherapie (Vinorelbin + Cisplatin) vs. Kontrolle bei NSCLC	T. Winton	2005	Kanada	RCT	1b	482	OP + adj. Chemo [Cisplatin (50 mg/m ² , 4 28-tägige Zyklen) + Vinorelbin (25 mg/m ² , bei den ersten 18 Patienten 30 mg/m ² , wöchentlich über 16 Wochen)] vs. OP	alle 3 Monate, nach 3 Jahren alle 6 Monate: körp. Untersuchung, RTX, QL	1. Überleben, 2. rezidivfreies Überleben, 3. Toxizität	HR 0.69 (95%-KI 0.52 0.91, p=0,04)

Tabelle A.3: Übersicht der bewerteten Studien zu adjuvanter Chemotherapie - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
35	Dautzenberg-B_2 [43]	adj. Radiotherapie vs. kombinierte sequentielle Chemotherapie gefolgt von Radiochemo bei reseziertem NSCLC	B. Dautzenberg	1995	Frankreich	RCT	2b	267	OP + adj. Radio-Chemo [COPAG: 1.+3. Zyklus mit Doxorubicin (40 mg/m ²) + Vincristin (1.2 mg/m ²) + Cisplatin (75 mg/m ²) + Lomustin (80 mg), 2. Zyklus Vincristin (1.2 mg/m ²) + Cisplatin (75 mg/m ²), + Cyclophosphamid (600 mg/m ²) danach Radiotherapie (60 Gy, fraktioniert)] vs. OP + Radiotherapie (60 Gy, fraktioniert)	mind. 6 Jahre, alle 3 Monate in den ersten 2 Jahren (klin. Untersuchung, RTX, Labor), 1x jährlich Bronchoskopie	1. Überleben, 2. krankheitsfreies Überleben	HR(P) 0.97 (95%-KI 0.77 - 1.23); medianes Überleben: Radiochemo 14.9, Radiatio 15.4 Monate
42	Feld-R_2 [58]	adj. Chemotherapie (Cyclophosphamid, Doxorubin u. Cisplatin) bei komplett reseziertem NSCLC (Stadium T1N1 u. T2N0)	R. Feld	1994	USA	RCT	2b	269	OP + adj. Chemo [Cisplatin (60 mg/m ²) + Cyclophosphamid (200 mg/m ²) + Doxorubicin (40 mg/m ²), max. 4 21-tägige Zyklen] vs. OP	alle 3 Wochen, ab 3 Monate alle 3 Monate, danach alle 6 Monate	1. Rezidiv, 2. Überleben, 3. Toxizität	HR(Parmar) 0.99 (95%-KI 0.69 - 1.41)
48	Ichinose-Y_1 [93]	adj. Chemotherapie bei NSCLC (prognostischer Wert von DNA-Ploidität), Stadium I-IIA	Y. Ichinose	1991	Japan	RCT	2b	86	OP + adj. Chemo [PAP bei Plattenepithel-Ca: Cisplatin (60 mg/m ²) + Adriamycin (30 mg/m ²) + Pepleomycin (5 mg/m ²) od. CAP-M bei NSCLC: Cyclophosphamid (400 mg/m ²) + Adriamycin (30 mg/m ²) + Cisplatin (60 mg/m ²) + MitomycinC 3 (mg/m ²) od. PV bei NSCLC: Cisplatin (80-100 mg/m ²) + Vindesin (3 mg/m ²), je > 2 28-tägige Zyklen] vs. OP	alle 2 Monate, nach 2 Jahren alle 3-4 Monate: körp. Untersuchung, Labor, RTX	1. Überleben, 2. rezidivfreies Überleben	adj. Chemo vs. OP HR(P) 1.48 (95%-KI 0.65 - 3.33, p=0.35)
51	Kato-H_1 [98]	adj. Chemotherapie bei Adenokarzinom der Lunge	H. Kato	2004	Japan	RCT	2b	979	OP + adj. Chemo [Tegafur (250 mg/m ² pro Tag) + Uracil (224 mg 2x täglich) über 2 Jahre] vs. OP	alle 3 Monate, nach 2 Jahren alle 6 Monate: körp. Untersuchung, Labor, RTX (CT, Sono alle 6 Monate bis zum 2. Jahr p. OP)	1. Überleben, 2. krebsfreies Überleben, 3. Sicherheit	HR 0.71 (95%-KI 0.52 - 0.97, p=0.03)
57	Lung-Cancer-Study-Group [107]	Nutzen von adjuvanter Therapie bei NSCLC	LCSG	1988	USA	RCT	2b	172	OP + Radio-Chemo [CAP: Cyclophosphamid (400 mg/m ²) + Adriamycin (40 mg/m ²) + Cisplatin (40 mg/m ²), 6 28-tägige Zyklen; + Radiatio (2000 cGy)] vs. OP + Radiotherapie (2000 cGy)	monatlich, nach 6 Monaten vierteljährlich, nach 18 Monaten halbjährlich, Untersuchung, RTX, Labor	1. Überleben, 2. rezidivfreies Überleben, 3. Toxizität	HR(P) 0.84 (95%-KI 0.58 - 1.22, p=0.35)

Tabelle A.3: Übersicht der bewerteten Studien zu adjuvanter Chemotherapie - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
362	Nakagawa_K 2006 [129]	adj. Chemotherapie bei komplett reseziertem NSCLC (Stadium I-IIIa)	K. Nakagawa	2006	Japan	RCT	2b	267	in Stadium I: (A) OP vs. (B) OP + adj. Chemo [UFT: Uracil + Tegafur (400 mg/Tag) über 1 Jahr]; Stadium II+IIIa: (C) OP vs. (D) [Cisplatin (80 mg/m ²) + Vindesin (3mg/m ²), 2 28-tägige Zyklen, danach UFT (400 mg/Tag) für mind. 1 Jahr]	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. krankheitsfreies Überleben	(B) vs. (A) HR(P) 0.72 (95%-KI 0.36 - 1.44), (D) vs (C) HR(P) 1.21 (95%-KI 0.69 - 2.12); 8-JÜR: A 74.2%, B 57.6%, C 36,8%, D 38,0%
61	Nakagawa-M_1 [130]	adj. Chemotherapie bei NSCLC im Stadium I	M. Nakagawa	2005	Japan	RCT	2b	332	OP + adj. Chemo [UFT (400 mg pro Tag) über 1 Jahr] vs. OP	alle 12 Monate	1. Überleben, 2. Sicherheit der Therapie mit UFT	HR 0.723 (95%-KI 0.464 - 1.125); sign. Überlebensvorteil bei Adeno-Ca (p=0.011)
62	Niiranen-A_1 [133]	adj. Chemotherapie bei NSCLC	A. Niiranen	1992	Finnland	RCT	2b	110	OP + adj. Chemo [Cyclophosphamid (400 mg/m ²) + Doxorubicin (40 mg/m ²) + Cisplatin (40 mg/m ²), 6 28-tägige Zyklen] vs. OP	monatlich, ab 6 Monate alle 3 Monate, nach 2 Jahren alle 6 Monate bis zum Tod od. 5 Jahren nach OP	1. Überleben, 2. Rezidivhäufigkeit, 3. Toxizität	HR(P) 0.73 (95%-KI 0.44 - 1.21)
597	Ohta_M 1993 [137]	adj. Chemotherapie (Vindesin + Cisplatin) bei komplett reseziertem NSCLC im Stadium III	M. Ohta	1993	Japan	RCT	2b	209	OP + adj. Chemo [Cisplatin (80 mg/m ²) + Vindesin (3 mg/m ²), 3 28-tägige Zyklen] vs. OP	monatlich bis 12 Monate, danach alle 3 Monate (Labor, körp. Untersuchung, RTX)	1. Compliance der Patienten, 2. Toxizität, 3. Sicherheit, 4. Überleben	HR 0.99 (95%-KI 0.65 - 1.53); medianes Überleben: (adj. Chemo) 31 vs. (OP) 37 Monate
366	Ou_W 2010 [138]	adj. carboplatinbasierte Chemotherapie bei reseziertem NSCLC Stadium IIIA-N2	W. Ou	2010	China	RCT	2b	150	OP + adj. Chemo [Carboplatin (AUC=5) + Vinorelbin (25 mg/m ²) od. Carboplatin (AUC=5) + Paclitaxel (175 mg/m ²)] vs. OP	bis 6 Monate alle 1-2 Monate, bis 18 Monate alle 3 Monate, danach alle 6 Monate	1. Überleben, 2. krankheitsfreies Überleben, 3. Toxizität/ Sicherheit d. Therapie	HR: 0.682 (95%-KI 0.473 - 0.983); (in Studie Angabe des inversen HR 1.466; (95%-KI 1.017 - 2.114))
66	Park-JH_1 [141]	adj. Chemotherapie bei NSCLC im Stadium I	J.H. Park	2005	Süd-Korea	RCT	2b	118	OP + adj. Chemo [MitomycinC (10 mg/m ²) + Vinblastin (6 mg/m ²) + Cisplatin (100 mg/m ²), 3-4 21-tägige Zyklen] vs. OP	mind. 5 Jahre, alle 1-2 Monate, nach 6 Monaten alle 3 Monate, nach 18 Monaten alle 6 Monate	1. Überleben, 2. rezidivfreies Überleben, 3. Art d. Rezidivs, 4. Toxizität	HR(P) 0.66 (95%-KI 0.34 - 1.29)
586	Pisters_KMW 1994 [147]	adj. Chemotherapie (Vindesin, Cisplatin) + Radiatio vs. Radiatio bei NSCLC im Stadium III (T1-3N2M0)	K.M.W. Pisters	1994	USA	RCT	2b	72	OP + adj. Chemo [Vindesin (3 mg/m ²) + Cisplatin (120 mg/m ² od. 3 mg/kg; insg. max. 480 mg/m ²)] + Radiatio (40 Gy) vs. Radiatio (40 Gy); bei inkompletter Resektion Brachytherapie (160 Gy)	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Zeit bis Progress, 3. Toxizität,	HR(P) 1.26 (95%-KI 0.75 - 2.12, p=0.37); medianes Überleben: (Radiochemo) 16.3 vs. (Radiatio) 19.1 Monate (p=0.42)

Tabelle A.3: Übersicht der bewerteten Studien zu adjuvanter Chemotherapie - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
78	Study Group Japan [185]	adj. Chemotherapie bei NSCLC	Study Group Japan	1995	Japan	RCT	2b	309	OP + adj. Chemo [einmalig Cisplatin (66 mg/m ²) + Adriamycin (26 mg/m ²), danach UFT (8 mg/kg pro Tag) über 6 Monate] vs. OP	unter Chemo häufig Labor, alle 3-6 Monate körp. Untersuchung, RTX, CT bis 7,5 Jahre	1. Überleben (5-JÜR), 2. rezidivfreies Überleben	HR(P) 0.67 (95% 0.43 - 1.06); sign. ↑ 5-JÜR mit Chemo (p=0.044),
628	Tada_H 2003 [187]	adj. Chemotherapie bei komplett reseziertem NSCLC (pN2, JCOG9304)	H. Tada	2003	Japan	RCT	2b	119	OP + adj. Chemo [Cisplatin (80 mg/m ²) + Vindesin (3 g/m ²)] vs. OP	alle 6 Monate, nicht detailliert beschrieben	1. Überleben	HR(P) 0.98 (95%-KI 0.61 - 1.59, p=0.95)
82	Wada-H_3 [199]	adj. Chemotherapie bei NSCLC mit PVM und UFT im Stadium I-II	H. Wada	1999	Japan	RCT	2b	225	OP + adj. Chemo [2 28-tägige Zyklen mit Cisplatin (80 mg/m ²) + Vindesin (1.2 - 3 mg/m ²) + MitomycinC (8 mg/m ²), danach UFT (400 mg pro Tag) für 1 Jahr] vs. OP	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben	HR(P) 0.99 (95%-KI 0.58 - 1.71), nur bei NSCLC pT1N0 sign. höhere 5-JÜR (p<0,05)
680	Xu_G 2000 [204]	adj. Chemotherapie vs. OP bei NSCLC im Stadium I-III	G. Xu	2000	China	RCT	2b	70	OP + adj. Chemo [Cyclophosphamid (300 mg/m ²) + Vincristin (1.4 mg/m ²) + Adriamycin (50 mg/m ²) + Lomustin (50 mg/m ²), max. 4 28-42-tägige Zyklen danach Ftorafur (600-900 mg/d) über 1 Jahr] vs. OP	jeden Monat, ab 6 Monate alle 3 Monate (körp. Untersuchung, RTX, Labor, Sono (Abdomen), EKG, CT b. Bed.), keine Kontrolle der OP-Gruppe	1. Überleben	HR(P, Stadium III) 0.65 (95%-KI 0.28 - 1.49); 5-JÜR: insg.: (adj.) 48.6% vs. OP 31.4%, Stadium III 44% vs. 20.8%, Stadium I-II 60.0 vs. 54.5%
31	Bradley-JD_1 [19]	adj. Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin) + Radiatio bei reseziertem NSCLC im Stadium II u. IIIa (Phase II Studie, RTOG 9705)	J.D. Bradley	2005	USA	single-arm, historische Kontrolle	3	93	adj. Radio-Chemo [Paclitaxel (135 mg/m ² , Zyklus 3 u. 4 225 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=5, später 6), max 4 Zyklen + Radiatio (50.4 Gy, 28 Fraktionen über 6 Wochen)] vs. andere Studie (ECOG 3590)	alle 6 Monate, ab dem 2. Jahr jährlich: CT-Thorax, Labor, körp. Untersuchung	1. Überleben, 2. Überleben ohne Progress, 3. Toxizität	medianes Überleben 56.3 Monate
593	Ueda_H 2004 [195]	kleine rand. Phase III Studie: adj. Chemotherapie (UFT) bei komplett reseziertem NSCLC	H. Ueda	2004	Japan	RCT	3	30	OP + adj. Chemo [UFT (400 mg/Tag) über 2 Jahre] vs. OP	1x/Monat: körp. Untersuchung, Labor, RTX; alle 6 Monate CT-Thorax u. Abdomen	1. Überleben, 2. krankheitsfreies Überleben	HR 0.15 (95%-KI 0.018 - 1.29)
339	Brahmer_JR 2007 [20]	adj. und neoadj. Chemotherapie bei NSCLC	J.R. Brahmer	2007		Review, narr.	4					
340	Bria_E 2007 [22]	adj. Chemotherapie bei NSCLC	E. Bria	2007		SA	4					
346	Felip_E 2007 [59]	adj. Chemotherapie bei NSCLC	E. Felip	2007	Spanien	SA	4					

Tabelle A.4: Methodische Eigenschaften der in die Meta-Analyse eingehenden Studien zu adjuvanter Chemotherapie

Ref.-Nr.	Dateiname	Art der Randomisierung	Wie übermittelt?	Kriterien d. Stratifizierung	Fallzahl berechnet? / erreicht?	Grund für vorzeitige Beendigung	Änderung d. Protokolls?	ITT	Postop. Radio	Withdrawals	mono-/ multizentrische Studie
333	Arriagada_R 2009 [7]	Minimierung	Fax	Stadium, Art der Operation	ja / nein	langsamer Einschluss von Patienten	nein	ja	beide Gruppen, je nach Zentrum	beschrieben; kein Ausschluss von Patienten	multizentrisch
342	Butts_CA 2010 [27]	k.A.	k.A.	k.A.	ja / ja		nein	ja	nein	beschrieben; kein Ausschluss von Patienten	multizentrisch
35	Dautzenberg-B_2 [43]	k.A.	zentrales Telefon	Stadium	ja/ nein	langsamer Einschluss von Patienten	nein	ja	beide Gruppen, standardisiert	beschrieben; kein Ausschluss von Patienten	multizentrisch
345	Douillard_JY 2006 [51]	Blockrandomisierung	Fax	Stadium, Histologie, Zentrum	ja / ja		nein	ja	beide Gruppen, optional	beschrieben; kein Ausschluss von Patienten	multizentrisch
40	Endo-C_1 [57]	Blockrandomisierung	zentrales Telefon	Stadium, Histologie, Zentrum	ja / ja		nein	nein	nein	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 2 Patienten (0.9%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
42	Feld-R_2 [58]	k.A.	zentrales Telefon	Histologie, PS	ja / ja		nein	nein	nein	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 14 Patienten (4.9%) wg. Verletzung des Studienprotokolls	multizentrisch
348	Felip_E 2010 [60]	k.A.	Fax	Tumorgröße, Alter	ja / ja		nein	ja	beide Gruppen bei postop. N2-Stadium	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 8 Patienten (0.8%) wg. fehlender Daten	multizentrisch
48	Ichinose-Y_1 [93]	k.A.	k.A.	k.A.	nein/-		nein	nein	nein	nicht beschrieben	monozentrisch
49	Imaizumi-M_1 [94]	permutierte Block-randomisation	k.A.	Histologie, Tumorgröße	ja / nein	fehlende Zustimmung der Patienten	nein	nein	nein	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 6 Patienten (3.8%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
51	Kato-H_1 [98]	k.A.	zentrales Telefon oder Fax	Stadium, Alter, Geschlecht	ja / ja		↑ der Fallzahl	nein	nein	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 20 Patienten (2.0%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien, fehlender Daten	multizentrisch
53	Keller-SM_2 [99]	k.A.	zentrales Telefon oder Fax	Histologie, Gewichtsverlust, Nodalstatus, Art d. Lymphknotendissektion	nein/-		nein	nein	beide Gruppen, standardisiert	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 25 Patienten (5.1%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien, Verweigerung, Tod	multizentrisch
57	LCSG [107]	permutierte Block-randomisation	zentrales Telefon	Histologie, Residuum, PS	ja / ja		nein	nein	beide Gruppen, standardisiert	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 8 Patienten (4.7%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
60	Mineo-TC_1 [125]	k.A.	Computer	k.A.	nein/-		nein	ja	nein	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 7 Patienten (9.6%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	monozentrisch

Tabelle A.4: Methodische Eigenschaften der Studien zu adjuvanter Chemotherapie - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Art der Randomisierung	Wie übermittelt?	Kriterien d. Stratifizierung	Fallzahl berechnet? / erreicht?	Grund für vorzeitige Beendigung	Änderung d. Protokolls?	ITT	Postop. Radiatio	Withdrawals	mono-/ multizentrische Studie
362	Nakagawa_K 2006 [129]	Minimierung u. Methode nach Zelen	k.A.	Stadium, Histologie, DNA-Ploidität	ja / fast erreicht		nein	nein	nein	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 20 Patienten (7.0%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
61	Nakagawa-M_1 [130]	k.A.	Telefon	Histologie	ja / fast erreicht	nicht beschrieben	nein	nein	nein	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 35 Patienten (9.5%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien, verspäteter Registrierung	multizentrisch
62	Niiranen-A_1 [133]	k.A.	k.A.	k.A.	nein/-		nein	nein	nein	beschrieben; kein Ausschluss von Patienten	monozentrisch
597	Ohta_M 1993 [137]	permutierte Block-randomisation	k.A.	Histologie	ja / ja		nein	nein	nein	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 29 Patienten (13.9%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien,	multizentrisch
366	Ou_W 2010 [138]	einfache Randomisation	k.A.	k.A.	ja / nein	langsamer Einschluss von Patienten	nein	nein	nein	beschrieben; kein Ausschluss von Patienten	monozentrisch
66	Park-JH_1 [141]	einfache Randomisation	k.A.	k.A.	nein/-		nein	nein	nein	beschrieben; kein Ausschluss von Patienten	monozentrisch
586	Pisters_KMW 1994 [147]	k.A.	k.A.	k.A.	ja / nein	fehlende Compliance	nein	nein	beide Gruppen, standardisiert	beschrieben; kein Ausschluss von Patienten	monozentrisch
70	Roselli-M_1 [160]	k.A.	Telefon	k.A.	ja / ja		nein	ja	nein	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 5 Patienten (3.4%) wg. Verletzung des Studienprotokolls	monozentrisch
72	Scagliotti-GV_1 [170]	k.A.	k.A.	Stadium, Histologie, Zentrum, Tumorgroße, geplante Radiatio	ja / ja		nein	ja	beide Gruppen standardisiert, je nach Zentrum)	beschrieben; nach Randomisierung 13 Patienten (1.1%) ausgeschlossen + ein Zentrum (108 Patienten) entfernt wg. Zweifel an Verlässlichkeit d. Daten	multizentrisch
375	Strauss_GM 2008 [183]	k.A.	k.A.	Histologie, Differenzierung d. Tumors, Mediastinoskopie	ja / nein	langsamer Einschluss von Patienten	↓ der Fallzahl	ja	nein	beschrieben; nach Randomisierung kein Ausschluss von Patienten aus Überlebenszeitanalyse	multizentrisch
78	Study Group Japan Chemo [185]	k.A.	k.A.	k.A.	nein/-		nein	nein	nein	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 24 Patienten (7.2%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
628	Tada_H 2003 [187]	Blockrandomisierung	k.A.	k.A.	ja / nein	langsamer Einschluss von Patienten	nein	nein	nein	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 1 Patient (0.8%) wg. „lost to follow-up“	multizentrisch
82	Wada-H_3 [199]	k.A.	Telefon	k.A.	nein/-		nein	nein	nein	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 3 Patienten (1.3%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien, Verlust der Daten	multizentrisch

Tabelle A.4: Methodische Eigenschaften der Studien zu adjuvanter Chemotherapie - Fortsetzung

Ref.- Nr.	Dateiname	Art der Randomisie- rung	Wie übermit- telt?	Kriterien d. Stratifi- zierung	Fallzahl be- rechnet? / er- reicht?	Grund für vorzei- tige Beendigung	Änderung d. Proto- kolls?	ITT	Postop. Radiatio	Withdrawals	mono-/ mul- tizentrische Studie
84	Waller-D_2004 [200]	k.A.	Telefon	Histologie, Zentrum, Chemotherapie, Zeit- punkt (prä./postop.), Geschlecht, PS	ja / nein	langsamer Ein- schluss von Patienten	nein	ja	beide Gruppen (ca. 1/8 d. Pat.)	beschrieben; kein Ausschluss von Patienten	multizentrisch
680	Xu_G 2000 [204]	k.A.	k.A.	k.A.	nein/-		nein	nein	nein	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 3 Pati- enten (4.3%) wg. „lost to follow-up“	monozentrisch

A.2.3 Gemcitabin und Platin

Tabelle A.5: Übersicht der bewerteten Studien zu Gemcitabin und Platin

N = Patientenzahl, S = Studientyp, LoE = Levels of Evidence, HR = Hazard Ratio, MA = Meta-Analyse, Indd. = Individualdaten, RCT = randomisierte kontrollierte Studie, LL = Leitlinie, CS = Case Series, EXP = Expert opinion, QL = Lebensqualität

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
371	Robinson_LA 2007 [155]	Leitlinie: Behandlung von NSCLC in Stadium IIIa	L.A. Robinson	2007	USA	LL	1					
565	Ardizzoni_A 2007 [4]	Cisplatin vs. carboplatin-basierte Chemotherapie als first-line Therapie bei fortg. SCLC	A. Ardizzoni	2007	USA	MA (Indd)	1a	2968	Cisplatin vs. Carboplatin	versch.	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität	HR 1.07 (95%-KI 0.99 - 1.15, p=0.1)
690	Grossi_F 2009 [76]	Impact der Drittgenerationstherapeutika als first-line Therapie bei fortg. NSCLC	F. Grossi	2009	Italien	MA	1a	11867	Vergleich von Drittgenerationstherapeutika	versch.	1. Ansprechen, 2. Progress	nicht analysiert
692	Le Chevalier [112]	Effizienz von Gemcitabin + Platin vs. andere platinhaltige Kombinationen bei fortg. NSCLC	T. Le Chevalier	2005	Frankreich	MA	1a	4556	Gemcitabin + Platin (GemPlatin) vs. platinhaltige Kombinationen (platinKombi)	versch.	1. Überleben	(GemPlatin) vs. (platinKombi) HR 0.90 (95%-KI 0.84 - 0.96)
689	Li_C 2010 [115]	Gemcitabin + Paclitaxel vs. Carboplatin + Gemcitabin /Paclitaxel bei fort. NSCLC	C. Li	2010	China	MA	1a	2186	Gemcitabin + Paclitaxel vs. Carboplatin + Gemcitabin oder Carboplatin + Paclitaxel	versch.	1. Überleben, 2. Toxizität, 3. Ansprechen	OR 1.20 (95%-KI 1.02 - 1.42, p=0.03)
694	Pujol_JL 2006 [150]	Sollte Chemotherapie bei fortg. NSCLC platinbasiert sein? (Meta-Analyse von Phase III Studien)	J.L. Pujol	2006	Frankreich	MA	1a	5835	platinbasierte Kombination vs. nicht-platinbasierte Kombination	versch.	1. Überleben, 2. Toxizität	↓ Sterberisiko nach 1 Jahr unter platinhaltiger Kombination: OR 0.88 (95%-KI 0.78 - 0.99)
564	Alberola_V 2003 [3]	Cisplatin + Gemcitabin vs. cisplatinbasierte Tripeltherapie vs. nichtplatinhaltige Doppeltherapie bei fortg. NSCLC (Phase III Studie)	V. Alberola	2003	Spanien	RCT	1b	557	(CisGem) [Cisplatin (100 mg/m ²) + Gemcitabin (1250 mg/m ²)] vs. (CisGemVin) [Cisplatin (100 mg/m ²) + Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Vinorelbin (25mg/m ²)] vs. (GemVin-VinIfo) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Vinorelbin (30 mg/m ²), danach Vinorelbin (30mg/m ²) + Ifosfamid (3 g/m ²)]	vor jedem Zyklus	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Zeit bis Progress, 4. Toxizität	medianes Überleben: (CG) 9.3, (CisGemVin) 8.2, (GemVin-VinIfo) 8.1 Monate

Tabelle A.5: Übersicht der bewerteten Studien zu Gemcitabin und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
432	Binder_D 2007 [16]	Docetaxel + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin mit nachfolgend Docetaxel als first-line Therapie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC (Phase II Studie)	D. Binder	2007	Deutschland	RCT	1b	113	(DocGem) [Docetaxel (70 mg/m ²) + Gemcitabin (900 mg/m ²), 6 21-tägige Zyklen] vs. (CisGem-Doc) [Cisplatin (70 mg/m ²) + Gemcitabin 900 mg/m ²), 3 21-tägige Zyklen + nachfolgend Docetaxel (100 mg/m ²), 3 21-tägige Zyklen	nicht detailliert beschrieben	1. Ansprechen, 2. Überleben, 3. Zeit bis Progress, 4. Toxizität	medianes Überleben (DocGem) 8.7 Monate (95%-KI 5.7-11.6), (CisGem-Doc) 9.4 Monate (95%-KI 7.8-11.0); 1-JÜR (DG) 34%, (CisGem-Doc) 35%
297	Cardenal-P_1999 [28]	Gemcitabin + Cisplatin vs. Etoposid + Cisplatin bei fortg. oder metastasiertem NSCLC	P. Cardenal	1999	Spanien	RCT	1b	135	(GemCis [Gemcitabin (1250 mg/m ²) + Cisplatin (100 mg/m ²)] vs. (EtopCis) [Etoposid (100 mg/m ²) + Cisplatin (100 mg/m ²)], max. 6 21-tägige Zyklen	jeder Zyklus: Labor, RTX; danach QL(QLQC30, LC30)	1. Ansprechen, 2. Toxizität, 3. QL, 4. Zeit bis Progress, 5. Überleben	medianes Überleben: (GemCis) 8.7, (EtopCis) 7.2 Monate
452	Cohen_MH 2009 [35]	Pemetrexed als initiale Therapie bei fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC	M.H. Cohen	2009	USA	RCT	1b	1725	(PemCis) Pemetrexed (500 mg/m ²) + Cisplatin (75 mg/m ²) vs. (GemCis) Gemcitabin (1250 mg/m ²) + Cisplatin (75 mg/m ²), 21-tägige Zyklen	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Überleben ohne Progress, 3. Zeit bis Versagen der Therapie, 4. Toxizität	medianes Überleben: beiden Arme 10.3 Monate, (adjustierter HR 0.94; 95%-KI 0.84-1.05)
638	Comella_P 2000 [38]	Cisplatin, Gemcitabin u. Vinorelbin vs. Cisplatin, Gemcitabin vs. Cisplatin, Vinorelbin bei fortg. NSCLC	P. Comella	2000	Italien	RCT	1b	180	(CisGemVin) [Cisplatin (50 mg/m ²) + Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Vinorelbin (25 mg/m ²), 21-tägige Zyklen] vs. (CisGem) [Cisplatin (100 mg/m ²) + Gemcitabin (1000 mg/m ²), 28-tägige Zyklen] vs. (CisVin) [Cisplatin (120 mg/m ²) + Vinorelbin (30 mg/m ² /wk)]	vor jedem Zyklus: körp. Untersuchung, Labor, RTX; nach 2 od. 3 Zyklen Ansprechrate	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität	medianes Überleben: (CisGem-Vin) 51, (CisGem) 42, (CisVin) 35 Wochen
553	Crino_L 1999 [40]	Gemcitabin + Cisplatin vs. Mitomycin, Ifosfamid u. Cisplatin bei fortgeschrittenem NSCLC (Phase III Studie)	L. Crino	1999	Italien	RCT	1b	307	(GemCis) Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Cisplatin (100 mg/m ²) vs. (MICis) Mitomycin (6 mg/m ²) + Ifosfamid (3000 mg/m ²) + Cisplatin (100 mg/m ²), 28-tägige Zyklen	QL (QLQ-C30-LC13): vor jedem Zyklus	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. QL, 4. Toxizität	medianes Überleben: (GemCis) 8.6, (MICis) 9.6 Monate (p=0.877)

Tabelle A.5: Übersicht der bewerteten Studien zu Gemcitabin und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
483	Helbekkmo_N 2007 [82]	Vinorelbin + Carboplatin vs. Gemcitabin + Carboplatin bei fortg. NSCLC (Phase III Studie)	N. Helbekkmo	2007	Norwegen	RCT	1b	432	(VinCa) Vinorelbin (25 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=4) vs. (GemCa) Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=4); 21-tägige Zyklen	vor jed. Zyklus: Labor, körp. Untersuchung, RTX, QL (C30, LC13), danach alle 8 Wochen bis 49. Woche	1. Überleben, 2. gesundheitsbezogene QL	medianes Überleben: (VinCa) 7.3 vs. (GemCa) 6.4 Monate; 1-JÜR: (VinCa) 28 vs. (GemCa) 30%; 2-JÜR (VC) 7 vs. (GemCis) 7% (p=0.89)
498	Karapanagiotou_EM 2008 [96]	Docetaxel + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin + anschließend Docetaxel als first-line Therapie bei metastasiertem NSCLC (Phase II Studie)	E.M. Karapanagiotou	2008	Deutschland	RCT	1b	130	(DocGem) [Docetaxel (75 mg/m ²) + Gemcitabin (900 mg/m ²), max. 6 Zyklen] vs. (CisGem-Doc) [Cisplatin (70 mg/m ²) + Gemcitabin (900 mg/m ²), 3 Zyklen + danach 3 Zyklen Docetaxel (100 mg/m ²); jew. 21-tägige Zyklen	nicht detailliert beschrieben	1. 1-JÜR, 2. Ansprechen, 3. Zeit bis Progress, 4. Toxizität	1-JÜR (DG) 34%, (CisGem-Doc) 35%; medianes Überleben: (DocGem) 8.7 Monate (95%-KI 5.7-11.6), (CisGem-Doc) 9.4 Monate (95%-KI 7.8 -11.0)
644	Kosmidis_PA 2008 [104]	Paclitaxel + Gemcitabin vs. Carboplatin + Gemcitabin bei fortg. NSCLC (Phase III Studie)	P.A. Kosmidis	2008	Griechenland	RCT	1b	512	(PacGem) [Paclitaxel (200 mg/m ²) + Gemcitabin (1 g/m ²)] vs. (GemCa) [Carboplatin (AUC=6) + Gemcitabin (1 g/m ²)]	nach 6 Wochen Kontrolle auf Progress, keine reglm. Kontrollen beschrieben	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität	(PacGem) vs. (GemCa) HR: 1.06 (95%-KI 0.86-1.30, p=0.60)
688	Martoni_A 2004 [119]	Cisplatin + Vinorelbin vs. Cisplatin + Gemcitabin bei fortg. NSCLC (Phase III Studie)	A. Martoni	2004	Italien	RCT	1b	272	(CisVin) [Cisplatin (75 mg/m ²) + Vinorelbin (25 mg/m ²)] vs. (GemCis) [Cisplatin (75 mg/m ²) + Gemcitabin (1200 mg/m ²)]; je max. 6 21-tägige Zyklen; danach bei Ansprechen Erhaltungstherapie mit Vinorelbin bzw. Gemcitabin	vor jed. Zyklus: körp. Untersuchung, Labor; nach 2 Zyklen RTX; nach 3-4 Zyklen CT-Thorax	1. Ansprechen, 2. Überleben, 3. Zeit bis Progress	medianes Überleben: 11 Monate in beiden Gruppen
620	Mazzanti_P 2003 [121]	Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Carboplatin bei fortg. NSCLC (Phase II Studie)	P. Mazzanti	2003	Italien	RCT	1b	125	(GemCis) Gemcitabin (1200 mg/m ²) + Cisplatin (80 mg/m ²) vs. (GemCa) Gemcitabin (1200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=5), 21-tägiger Zyklus	Labor vor jeder Chemo, radiol. Untersuchung nach 3 u. 6 Zyklen	1. Ansprechen, 2. Überleben, 3. Überleben ohne Progress	medianes Überleben: (GemCis) 10.4, (GemCa) 10.8 Monate (p=0.39)

Tabelle A.5: Übersicht der bewerteten Studien zu Gemcitabin und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
559	Novello_S 2007 [134]	2 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin, danach randomisierte Zuteilung zu 3 Zyklen entw. gleiche Kombination od. Gemcitabin bei NSCLC im Stadium IV (Phase III Studie)	S. Novello	2007	Italien	RCT	1b	340 (nur 250 randomisiert)	alle: Cisplatin (75 mg/m ²) + Gemcitabin (1250 mg/m ²) 2 21-tägige Zyklen; danach Randomisation in (Standard): gleiche Kombi wie zuvor vs. (Exp): Gemcitabin (1250 mg/m ²), je 3 Zyklen	körp. Untersuchung + CT nach ersten 2 Zyklen, bis 2 Jahre	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. QL	HR 1.21 (5%-KI 0.99-1.70, p=0.051); 1-JÜR: (Standard) 52%, (Exp) 42%
560	Rubio_JC 2009 [164]	Gemcitabin + Docetaxel vs. Gemcitabin + Cisplatin bei fortgeschrittenem NSCLC (Phase II Studie)	J.C. Rubio	2009	Spanien	RCT	1b	108	(GemCis) [Gemcitabin (1250 mg/m ²) + Cisplatin (75 mg/m ²)] vs (GemDoc) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Docetaxel (85 mg/m ²)], max. 6 21-tägige Zyklen	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Zeit bis Progress, 3. Toxizität, 4. Ansprechen	medianes Überleben: in beiden Gruppen 8.9 Monate (p=0.53)
589	Rudd_RM 2005 [165]	Gemcitabin + Carboplatin vs. Mitomycin + Ifosfamid + Cisplatin bei fortg. NSCLC (London Lung Cancer Group)	R.M. Rudd	2005	UK	RCT	1b	422	(GemCis) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=5)] vs. (MIC) [Mitomycin (6 mg/m ²) + Ifosfamid (3 g/m ²) + Cisplatin (50 mg/m ²)], je 4 28-tägige Zyklen	alle 3, nach Therapieende alle 4, ab 1 Jahr alle 8 Wochen; QL (QLQ-C30, LC-17)	1. Überleben, 2. Toxizität, 3. QL, 4. Ansprechen	HR 0.76, (95%-KI 0.61-0.93, p=0.008); medianes Überleben (GemCis) 10, (MIC) 7.6 Monate
590	Scagliotti_GV 2002 [169]	drei platinum-basierte Therapie-schmetata bei fortgeschrittenem NSCLC	G.V. Scagliotti	2002	Italien	RCT	1b	612	(GemCis) [Gemcitabin (1200 mg/m ²) + Cisplatin (75 mg/m ²)] vs. (PacCa) [Paclitaxel (225 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6)] vs. (VinCis) [Vinorelbin (25 mg/m ² /wk) + Cisplatin (100mg/m ²)]; max 6 21-tägige Zyklen	QL (QLQ-C30, QLQ-LC13): vor jedem Zyklus; körp. Untersuchung inkl. RTX alle 3 Wochen	1. Überleben, 2. Toxizität, 3. QL	(GemCis) vs. (VinCis) HR 0.87 (95%-KI 0.69,1.09), (PacCa) vs. (VinCis) 0.84; adjustiert an progn. Faktoren: (GemCis) vs. (VinCis) HR 0.92 (95%-KI 0.74-1.16), (VinCis) vs. (GemCis) HR 1.09 (95%-KI 0.862-1.377), (PacCa) vs. (GemCis) HR 0.821 (95%-KI 0.665-1.014)
562	Scagliotti_GV 2008 [171]	Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Pemetrexed bei fortg. NSCLC (Phase III Studie)	G.V. Scagliotti	2009	Italien	RCT	1b	1725	(CisPem) [Cisplatin (75 mg/m ²) + Pemetrexed (500 mg/m ²)] vs. (CisGem) [Cisplatin (75 mg/m ²) + Gemcitabin (1250 mg/m ²)], max. 6 21-tägige Zyklen	komplettes Assessment nach jedem 2. Zyklus, danach alle 6 Wochen	1. Überleben, 2. Toxizität	medianes Überleben: beide 10.3 Monate (HR 0.94 (95%-KI 0.84-1.05))

Tabelle A.5: Übersicht der bewerteten Studien zu Gemcitabin und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
531	Schuette-2006 [173]	Gemcitabin + Carboplatin in einmaliger vs. gesplitteter Gabe bei fortgeschrittenem NSCLC (Phase II Studie)	W. Schuette	2006	Deutschland	RCT	1b	158	(GemCa) [Gemcitabin (1250 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=5)] vs. (GemCa-Split) [Gemcitabin (1250 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=2.5), Tag 1 u. 8], max. 4 21-tägige Zyklen	nach 2. u. 4. Zyklus	1. Toxizität, 2. Überleben, 3. Ansprechen	2. medianes Überleben: (GemCa) 11.7, (GemCa-Split) 10.7 Monate
652	Sederholm_C 2005 [175]	Gemcitabin + Carboplatin vs. Gemcitabin bei lokal fortg. od. metastasiertem NSCLC (Phase III Studie)	C. Sederholm	2005	Schweden	RCT	1b	334	(Gem) [Gemcitabin (1250 mg/m ²)] vs. (GemCa) [Gemcitabin (1250 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=5)]; je 21-tägige Zyklen	Zeitabstände nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. QL	(GemCa) vs. (Gem) HR: 0.743 (95%-KI 0.508-1.087); (Gem) vs. (GemCa) HR: 1.304 (95%-KI 1.042-1.634)
558	Smit_EF 2003 [178]	Dreiarmlige rand. Studie zweier cisplatin-basierter Regimes und Paclitaxel + Gemcitabin bei fortg. NSCLC (EORTC 08975, Phase III Studie)	E.F. Smit	2003	Niederlande	RCT	1b	480	(PacCis) [Paclitaxel (175 mg/m ²) + Cisplatin (80 mg/m ²)] vs. (GemCis) [Gemcitabin (1250 mg/m ²) + Cisplatin (80 mg/m ²)] vs. (PacGem) [Paclitaxel (175 mg/m ²) + Gemcitabin (1250 mg/m ²)]; max. 6 21-tägige Zyklen	QL (QLQ-C30-LC13): vor jedem Zyklus, danach alle 6 W., bei Progress alle 3 Monate	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. QL	medianes Überleben: (PacCis) 8.1, (GemCis) 8.9, (PacGem) 6.7 Monate
693	Thomas 2006 [192]	Carboplatin + Gemcitabin vs. Vinorelbin + Gemcitabin bei fortgeschrittenem NSCLC (Phase II Studie, GFPC 99-01)	P. Thomas	2006	Frankreich	RCT	1b	100	(GemCa) [Gemcitabin (1250 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6)] vs. (VinCis) [Vinorelbin (30 mg/m ² /wk) + Cisplatin (80 mg/m ²)]; 21-tägige Zyklen	alle 2 Monate bis Tod, Ansprechen nach 3 Zyklen (Untersuchung wie vor Therapiebeginn)	1. Ansprechen, 2. Toxizität, 3. Zeit bis Progress, 4. Überleben	HR(P) 0.85 (95%-KI 0.53 - 1.36); medianes Überleben: (GemCa) 334, (VinCis) 304 Tage
563	Treat_JA 2010 [194]	Gemcitabin + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin bei fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Phase III Studie)	J.A. Treat	2010	USA	RCT	1b	1135	(GemCa) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=5.5)] vs. (GemPac) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Paclitaxel (200 mg/m ²)] vs. (PacCa) [Paclitaxel (225 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6.0)]; max. 6 21-tägige Zyklen	vor jedem Zyklus, nach Therapieende alle 3 Monate	1. Überleben, 2. Zeit bis Progress, 3. Ansprechen, 4. Tolerabilität	medianes Überleben: (GemCa) 7.9, (GemPac) 8.5, (PacCa) 8.7 Monate
380	Vokes_EE 2007 [198]	Induktionschemo + Radiochemo vs. Radiochemo bei regional fortgeschrittenem nichtresezierbarem NSCLC Stadium III	E.E. Vokes	2007	USA	RCT	1b	366	Induktionschemo (2 Zyklen) + Radiatio (66Gy) + Chemo vs. Radiatio (66Gy) + Chemo; [Chemo jew. Carboplatin + Paclitaxel]	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Toxizität	HR 0.820 (95%-KI 0.641-1.049, p=0.114); unter Induktionschemo vermehrte Toxizität
696	Weissman_CH 2011 [201]	Gemcitabin + Oxaliplatin vs. Carboplatin + Paclitaxel als first-line Therapie bei fortg. NSCLC	C.H. Weissmann	2011	USA	RCT	1b	383	(PacCa) [Paclitaxel (225 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6)] vs. (GemOxal) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Oxaliplatin (130 mg/m ²)], je max. 6 21-tägige Zyklen	Ansprechen: nach 2., 4. Zyklus; QL nach jedem Zyklus	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. QL	HR(P) 1.06 (95%-KI 0.84 - 1.33, p=0.64); medianes Überleben: (GemOxali) 9.9, (PacCa) 9.24 Monate

Tabelle A.5: Übersicht der bewerteten Studien zu Gemcitabin und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
434	Blumenschein_GR 2008 [17]	Carboplatin + Paclitaxel + Bexaroten vs. Carboplatin + Paclitaxel bei fortgeschrittenem NSCLC (SPIRIT-II, Phase III Studie)	G.R. Blumenschein	2008	USA	RCT	1b	612	Carboplatin + Paclitaxel + Bexaroten vs. Carboplatin + Paclitaxel	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Effizienz	kein signifikanter Unterschied im Überleben: Subpopulation mit Hypertriglyceridämie signifikant bessere Überlebenschance mit Bexaroten (medianes Überleben 12.4 vs. 9.2 Monate in Kontrolle, p=0.014)
110	Cella-D_1 [30]	klinisch sinnvoller Wechsel aufgrund des 'Functional-Assessment-of-Cancer-Therapie-Lung' (FACT-L) Fragebogens	D. Cella	2001	USA	RCT	2b	599	(CisEtop) [Cisplatin (75 mg/m ²) + Etoposid (100 mg/m ²)] vs. (CisPac) [Cisplatin (75 mg/m ²) + Paclitaxel (135 mg/m ²)] vs. (CisPac250) [Cisplatin (75 mg/m ²) + Paclitaxel (250 mg/m ²)]	QL/Symptome (FACT-L: LCS, TOI): nach 6, 12 wk u. 6 Monaten;	1. Überleben, 2. Zeit bis Progress, 3. QL, 4. Toxizität	Überlebenszeiten nur in Zeitgruppen angegeben (0-4, 4-8 Monate etc.)
566	Belani_CP 2005 [12]	Radiochemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin bei lokal fortg. NSCLC (Phase II Studie)	C.P. Belani	2005	USA	RCT	2b	276	(PacCa-Rad) [Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6) (2 Zyklen, Induktionschemo) + Radiatio (63 Gy)] vs. (PacCa-PacCa-Rad) [Paclitaxel (s.o.) + Carboplatin (s.o.) (2 Zyklen, Induktionschemo), danach wöchentl. Paclitaxel (45 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=2) + Radiatio (63 Gy)] vs. (PacCa(wk)-Rad-PacCa) [Paclitaxel 45 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=2) + Radiatio, danach Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6), 2 Zyklen]	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Toxizität	medianes Überleben: (PacCa-Rad) 13.0, (PacCa-PacCa-Rad) 12.7, (PacCa(wk)-Rad-PacCa) 16,3 Monate
639	Chang_JWC 2008 [31]	Gemcitabin + Cisplatin vs. Vinorelbin + Cisplatin bei fortg. NSCLC	J.W.C. Chang	2008	Taiwan	RCT	2b	83	(GemCa) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Cisplatin (80 mg/m ²)] vs. (CisVin) [Vinorelbin (20 mg/m ²) + Cisplatin (80 mg/m ²)];; je max. 6 28-tägige Zyklen	vor jed. Zyklus: körp. Untersuchung, Labor, RTX; nach Therapieende jeden Monat Follow-Up	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. Kostenanalyse	medianes Überleben (GemCa) 12.9, (CisVin) 9.0 Monate, p=0.41

Tabelle A.5: Übersicht der bewerteten Studien zu Gemcitabin und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
382	Danson-S 2003 [41]	Gemcitabin + Carboplatin vs. Mitomycin + Ifosfamid + Cisplatin od. Mitomycin + Vinblastin + Cisplatin b. fortg. NSCLC (Phase III Studie)	S. Danson	2003	UK	RCT	2b	372	(GemCa) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=5)] vs. (MIC/MVP) [Mitomycin (6 mg/m ²) + Ifosfamid (3 mg/m ²) + Cisplatin (50 mg/m ²) od. (MVC) [Mitomycin 6 mg/m ²) + Vinblastin (6 mg/m ²) + Cisplatin (50 mg/m ²); max. 4 Zyklen	vor jedem Zyklus: RTX, Toxizität, QL (QLQC30, HADS); nach 2. Zyklus + Therapie vollst. Follow-up	1. Überleben, 2. Überleben ohne Progress, 3. Toxizität, 4. QL, 5. Ansprechen	2-JÜR: (MIC/MVP) 11.8%, (GemCis) 6.9%; 1-JÜR: (MIC/MVP) 32.5%, (GemCis) 33.2%; medianes Überleben: (MIC/MVP) 248 Tage, (GemCis) 236 Tage
690	Edelman_MJ 2004 [54]	Cisplatin + Vinorelbin, danach Docetaxel vs. Carboplatin + Gemcitabin, danach Paclitaxel bei fortg. NSCLC (SWOG 9806 Phase II Studie)	M.J. Edelman	2004	USA	RCT	2b	178	(CisVin-Doc) [Cisplatin (100 mg/m ²) + Vinorelbin (25 mg/m ²), danach Docetaxel (75-100 mg/m ²)] vs. (CaGem-Pac) [Carboplatin (AUC=5,5) + Gemcitabin (1000 mg/m ²), danach Paclitaxel (225 mg/m ²), je 3 21-tägige Zyklen	nach 3 u. 6 Zyklen (Ansprechen)	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität	medianes Überleben: beide Gruppen 9 Monate
615	Grigorescu_A 2007 [74]	Sequentielle Gabe von Gemcitabin + Vinorelbin danach Gemcitabin + Ifosfamid vs. Gemcitabin + Cisplatin bei fortg. NSCLC	A. Grigorescu	2007	Rumänien	RCT	2b	201	(GemVin-GemIfo) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Vinorelbin (25 mg/m ²), danach Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Ifosfamid (2000 mg/m ²) vs. (GemCis) [Gemcitabin (1250 mg/m ²) + Cisplatin (70 mg/m ²)	alle 2 Monate nach Therapie bis 6 Monate	1. Ansprechen, 2. Überleben, 3. Überleben ohne Progress	medianes Überleben: (GemCis) 9.7 Monate, (GemVin-GemIfo) 6.5 Monate
477	Grønberg_BH 2009 [75]	Pemetrexed + Carboplatin vs. Gemcitabin + Carboplatin als first-line Chemotherapie bei fortgeschrittenem NSCLC (Phase III Studie)	B.H. Grønberg	2009	Norwegen	RCT	2b	436	(PemCa) [Pemetrexed (500 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=5)] vs. (GemCa) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=5)]; max. 4 21-tägige Zyklen	Labor u. QL vor jedem Zyklus, danach in Woche 12, 20, 28, 36, 44, 52	1. QL (HRQoL, C30, LC13), 2. Überleben, 3. Toxizität	multivariable Analyse HR 1.43 (95%-KI 1.03-1.99)
616	Hsu_C 2007 [90]	Gemcitabin + Epirubicin vs. Gemcitabin + Cisplatin als first-line Therapie bei NSCLC im Stadium IIIB/IV (Phase II Studie)	C. Hsu	2007	Taiwan	RCT	2b	86	(GemEpi) [Gemcitabin (100 mg/m ²) + Epirubicin (70 mg/m ²)] vs. (GemCis) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Cisplatin (80 mg/m ²)], 28-tägige Zyklen	alle 2 Wochen inkl. körp. Untersuchung, nach Therapie alle 4 Wochen bis Tod	1. Effizienz, 2. Toxizität, 3. Überleben	medianes Überleben: (GemCis) 13.2, (GemEpi) 21.5 Monate
508	Langer_C 2007 [108]	Paclitaxel + Carboplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin bei NSCLC und einem 'Performance Status' von 2 (Phase II Studie, ECOG1599)	C. Langer	2007	USA	RCT	2b	103	(PacCa) [Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6)] vs. (GemCis) [Gemcitabin (1g/m ²) + Cisplatin (60 mg/m ²); max. 6 21-tägige Zyklen	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität	medianes Überleben: (PacCa) 6.2, (GemCis) 6.9 Monate

Tabelle A.5: Übersicht der bewerteten Studien zu Gemcitabin und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
689	Mok_TS 2005 [126]	Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Etoposid bei fortg. NSCLC	T.S. Mok	2005	Japan	RCT	2b	89	(GemEtop) [Gemcitabin (100 mg/m ²) + Etoposid (50 mg/m ²)] vs. (GemCis) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Cisplatin (75 mg/m ²)]; max. 6 28-tägige Zyklen	vor jed. Zyklus: RTX, alle 2 Zyklen CT-Thorax; wöchentl. Labor während Therapie	1. Ansprechen, 2. Überleben, 3. Überleben ohne Progress, 4. QL	medianes Überleben: (GemEtop) 41.4 Wochen, (GemCis) 58.1 Wochen
645	Ohe_Y 2007 [136]	Cisplatin + Irinotecan vs. Carboplatin + Paclitaxel vs. Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Vinorelbin bei fortg. NSCLC	Y. Ohe	2007	Japan	RCT	2b	602	(CisIri) [Cisplatin (80 mg/m ²) + Irinotecan (60 mg/m ²)] vs. (PacCa) [Carboplatin (AUC=6) + Paclitaxel (200 mg/m ²)] vs. (CisGem) [Cisplatin (80 mg/m ²) + Gemcitabin (1000 mg/m ²)] vs. (CisVin) [Cisplatin (80 mg/m ²) + Vinorelbin (25 mg/m ²)], mind. 3 21-tägige Zyklen	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. QL	medianes Überleben (CisIri) 13.9, (CaPac) 12.3, (CisGem) 14.0, (CisVin) 11.4 Monate
648	Sandler_AB 2000 [166]	Gemcitabin + Cisplatin vs. Cisplatin bei fortg. oder metastasiertem NSCLC	A.B. Sandler	2000	USA	RCT	2b	522	(Cis) [Cisplatin (100 mg/m ²)] vs. (CisGem) [Cisplatin (100 mg/m ²) + Gemcitabin (1000 mg/m ²)]; je 28-tägige Zyklen	vor jedem Zyklus Labor	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. QL	medianes Überleben: (CisGem) 9.1, (Cis) 7.6 Monate
530	Schiller_JH 2002 [172]	Vergleich von vier Chemotherapie-Regimes bei fortgeschrittenem NSCLC	J.H. Schiller	2002	USA	RCT	2b	1155	(PacCis) [Paclitaxel (135 mg/m ²) + Cisplatin (75mg/m ²)] vs. (GemCis) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Cisplatin (100 mg/m ²)] vs. (DocCis) [Docetaxel 75 mg/m ² + Cisplatin (75 mg/m ²)] vs. (PacCa) [Paclitaxel (225 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6); je 21-tägiger Zyklus, außer (GemCis): 28-tägiger Zyklus	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Ansprechen	medianes Überleben - kein signifikanter Unterschied: (PacCis) 7.8, (GemCis) 8.1, (DocCis) 7.4, (PacCa) 8.1 Monate; 1-JÜR: (PacCis) 31%, (GemCis) 36%, (DocCis) 31%, (PacCa) 34%
595	Uramoto_H 2010 [196]	adj. Chemotherapie mit 2-wöchentlicher Gabe von Carboplatin + Paclitaxel vs. Carboplatin + Gemcitabin bei komplett reseziertem NSCLC (Phase II Studie)	H. Uramoto	2010	Japan	RCT	2b	76	(PacCa) [Carboplatin (AUC=3) + Paclitaxel (90 mg/m ²)] vs. (GemCa) [Carboplatin (AUC=3) + Gemcitabin (1000 mg/m ²)]; max. 8 14-tägige Zyklen	Labor alle 2 Zyklen, Follow-up-Periode: 12 u. 24 Monate	1. Compliance, 2. Toxizität, 3. Sicherheit, 4. Überleben	2-JÜR: (PacCa) 91.4%, (GemCa) 79.1% (p=0.543)
547	Yamamoto-2006 [205]	Carboplatin + Gemcitabin vs. Vinorelbin + Gemcitabin bei fortgeschrittenem NSCLC (Phase II Studie)	N. Yamamoto	2006	Japan	RCT	2b	128	(GemCa) [Carboplatin (AUC=5) + Gemcitabin (100 mg/m ²)] vs. (GemVin) [Vinorelbin (25 mg/m ²) + Gemcitabin (100 mg/m ²)]; je 3-6 21-tägige Zyklen	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Überleben ohne Progress, 3. Ansprechen, 4. Toxizität	medianes Überleben: (GemCa) 432, (GemVin) 385 Tage; 1-JÜR: (GemCa) 57.6%, (GemVin) 53.3%

Tabelle A.5: Übersicht der bewerteten Studien zu Gemcitabin und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
695	Natale_RB 2004 [132]	Gemcitabin enthaltende Kombinationen vs. andere als first-line Therapie des NSCLC (informelle MA)	R.B. Natale	2004	USA	infor. MA	3	4091	gemcitabinbasierte Kombinationen vs. andere	versch.	1. Überleben, 2. Überleben bis Progress	medianes Überleben 8.6 - 9.1 Monate, keine MA, Berechnung des gewichteten Durchschnitts u. narr. Zusammenfassung v. Studienergebnissen
489	Hiramatsu_A 2009 [86]	wöchentliche Gabe von Gemcitabin u. Cisplatin bei fortgeschrittenem NSCLC (Phase II Studie)	A. Hiramatsu	2009	Japan	CS	4	45	Gemcitabin (1000 mg/m ²) + gesplittet Cisplatin (40 mg/m ²) Tag 1, 8; max. 4 21-tägige Zyklen	1x/wk Labor, RTX; 1x/Monate CT	1. Ansprechen, 2. Toxizität, 3. Überleben	medianes Überleben 15.7 Monate; 1-JÜR 56.5%, 2-JÜR 38.9%
494	Hussain_SA 2008 [91]	Gemcitabin u. gesplittete Cisplatin-Gabe bei fortg. NSCLC im Rahmen ambulanter Betreuung (Phase II Studie)	S.A. Hussain	2008	UK	CS	4	138	Gemcitabin (1250 mg/m ²) + gesplittet Cisplatin (40 mg/m ²) Tag 1, 8; max. 4 21-tägige Zyklen	nicht detailliert beschrieben	1. Toxizität, 2. Ansprechen, 3. Überleben	medianes Überleben 12.5 Monate
376	Suehisa_H 2010 [186]	adj. Chemotherapie bei komplett reseziertem NSCLC	H. Suehisa	2010	Japan	Review narr.	4					
550	Yoshimura-2006 [207]	Gemcitabin + Carboplatin als modifizierte 21-tägige Therapie bei fortgeschrittenem NSCLC	M. Yoshimura	2006	Japan	CS	4	31				
519	Nagel-2007 [128]	Gemcitabin u. Carboplatin in Kombination in der Behandlung von fortgeschrittenem, metastasiertem NSCLC	S. Nagel	2007	UK	EXP	5					

Tabelle A.6: Methodische Eigenschaften der in die Meta-Analyse eingehenden Studien zu Gemcitabin und Platin

Ref.-Nr.	Dateiname	Art der Randomisierung	Wie übermittle?	Kriterien d. Stratifizierung	Fallzahl berechnet? / erreicht?	Grund für vorzeitige Beendigung	Änderung d. Protokolls?	ITT	Radiatio	Withdrawals	mono-/ multizentrische Studie
564	Alberola_V 2003 [3]	permutierte Block-randomisation	k.A.	Stadium, PS, Zentrum	ja/ja		nein	nein	beide Gruppen (palliativ) nach Therapieende	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 13 Patienten (2.3%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
297	Cardenal_P_1999 [28]	zentral, keine detaillierte Beschreibung	k.A.	Zentrum, Stadium, ECOG Status, Geschlecht	ja/ja		nein	ja	ja (palliativ) auch während Studie	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 2 Patienten (1.5%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
639	Chang_JWC 2008 [31]	k.A.	k.A.	k.A.	ja/ja		nein	nein	vor Studienbeginn (palliativ) erlaubt, nicht in Studie geplant	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 10 Patienten (12.2%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	monozentrisch
638	Comella_P 2000 [38]	Minimierung (nach Pocock u. Simon)	k.A.	Zentrum, Stadium	ja/ja		ja, nur Teil d. Studie bis Endziel	ja	beide Gruppen (palliativ) möglich	beschrieben; nach Randomisierung kein Ausschluss von Patienten	multizentrisch
553	Crino_L 1999 [40]	Minimierung (nach Pocock u. Simon)	k.A.	Stadium, PS, Zentrum	ja/ja		nein	ja	nicht geplant	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 1 Patienten (0.3%) wg. Verweigerung	multizentrisch
382	Danson-S 2003 [41]	permutierte Block-randomisation	k.A.	Zentrum, Stadium, PS	ja/ja		nein	nein	beide Gruppen (palliativ) nach Therapieende möglich	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 4 Patienten (1.1%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien, Verweigerung	multizentrisch
615	Grigorescu_A 2007 [74]	k.A.	k.A.	k.A.	ja/ja		nein	ja	beide Gruppen (palliativ) möglich	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 1 Patient (1%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	k.A.
477	Grönberg_BH 2009 [75]	k.A.	k.A.	k.A.	ja/ja		nein	nein	beide Gruppen (palliativ) möglich	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 10 Patienten (2.2%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
483	Helbekkmo_N 2007 [82]	k.A.	Telefon od. Fax	PS, Stadium	ja/ja		nein	ja	beide Gruppen (palliativ) möglich	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 12 Patienten (2.7%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien, Verweigerung	multizentrisch
616	Hsu_C 2007 [90]	Minimierung (nach Pocock u. Simon)	k.A.	k.A.	ja/ja		nein	nein	beide Gruppen (palliativ) möglich	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 5 Patienten (5.8%) wg. Verweigerung	k.A.
644	Kosmidis_PA 2008 [104]	k.A.	k.A.	k.A.	ja/ja		nein	ja	beide Gruppen (palliativ) möglich	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 60 Patienten (11.7%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch

Tabelle A.6: Methodische Eigenschaften der Studien zu Gemcitabin und Platin - Fortsetzung

Ref.- Nr.	Dateiname	Art der Randomisierung	Wie über- mittelt?	Kriterien d. Stratifizierung	Fallzahl be- rechnet? / erreicht?	Grund für vorzeitige Beendi- gung	Änderung d. Proto- kolls?	ITT	Radiatio	Withdrawals	mono-/ mul- tizentrische Studie
508	Langer_C 2007 [108]	permutierte Bock- randomisation mit dynamischer Balanzzierung	k.A.	Gewichtsverlust, Stadium	ja/ja		nein	nein	beide Gruppen (palliativ) möglich	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 5 Patienten (4.9%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien, Verweigerung	k.A.
689	Mok_TS 2005 [126]	k.A.	k.A.	nach Stadium	ja/ja		nein	ja	beide Gruppen (palliativ) möglich	beschrieben; nach Randomisierung kein Ausschluss von Patienten für Überlebenszeitanalyse	multizentrisch
559	Novello_S 2007 [134]	k.A.	k.A.	Zentrum, PS	ja/ja		nein	ja	k.A.	beschrieben; nach Randomisierung kein Ausschluss von Patienten	multizentrisch
645	Ohe_Y 2007 [136]	Minimierung	k.A.	Stadium, PS, Geschlecht, LDH, Albumin, Zentrum	ja/ja		nein	ja	beide Gruppen (palliativ) möglich	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 21 Patienten (3.5%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
560	Rubio_JC 2009 [164]	k.A.	k.A.	Stadium, PS, Zentrum	ja/ja		nein	ja	k.A.	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 3 Patienten (2.8%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
589	Rudd_RM 2005 [165]	manuelle Minimierung	Telefon	Zentrum, Stadium, ECOG, Histologie, Geschlecht, Alter	ja/ja		nein	ja	beide Gruppen (palliativ) möglich	beschrieben; nach Randomisierung kein Ausschluss von Patienten für Überlebenszeitanalyse	multizentrisch
590	Scagliotti_GV 2002 [169]	Minimierung (nach Pocock u. Simon)	k.A.	Zentrum, Stadium, PS	ja/ja		nein	ja	beide Gruppen (palliativ) möglich	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 5 Patienten (0.8%) ohne detaillierte Begründung	multizentrisch
562	Scagliotti_GV 2008 [171]	Minimierung (nach Pocock u. Simon)	k.A.	Zentrum, Stadium, PS, Histologie, Geschlecht, Hirnmetastasen	ja/ja		nein	ja	k.A.	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 56 Patienten (3.2%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien, Verweigerung, Tod, lost-to-follow-up	multizentrisch
530	Schiller_JH 2002 [172]	k.A.	k.A.	k.A.	ja/ja		nein	nein	beide Gruppen (palliativ)	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 52 Patienten (4.5%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien, Verweigerung, anderes	multizentrisch
652	Sederholm_C 2005 [175]	Blockrandomisation	Fax	Zentrum, PS, Geschlecht, Stadium, Gewichtsverlust,	nein/-		nein	ja	beide Gruppen (palliativ) möglich	beschrieben; nach Randomisierung kein Ausschluss von Patienten für Überlebenszeitanalyse	multizentrisch
558	Smit_EF 2003 [178]	Minimierung (nach Pocock u. Simon)	k.A.	Stadium, PS, Zentrum	ja/ja		nein	ja	ja beide Gruppen (palliativ)	beschrieben; 22 Patienten (4,6%) nach Randomisation ausgeschlossen, aber nicht aus Überlebensanalyse	multizentrisch
563	Treat_JA 2010 [194]	k.A.	k.A.	Gewichtsverlust, Stadium, Zentrum, PS	ja/ja		nein	ja	beide Gruppen (palliativ) möglich	beschrieben; nach Randomisierung kein Ausschluss von Patienten	multizentrisch
547	Yamamoto-2006 [205]	k.A.	k.A.	Stadium, Zentrum, Vorbehandlung	ja/ja		nein	nein	k.A.	beschrieben; nach Randomisierung kein Ausschluss von Patienten	k.A.

A.2.4 Paclitaxel und Platin

Tabelle A.7: Übersicht der bewerteten Studien zu Paclitaxel und Platin

N = Patientenzahl, S = Studientyp, LoE = Levels of Evidence, HR = Hazard Ratio, MA = Meta-Analyse, Indd. = Individualdaten, RCT = randomisierte kontrollierte Studie, LL = Leitlinie, CS = Case Series, EXP = Expert opinion, QL = Lebensqualität

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
564	Alberola_V 2003 [3]	Cisplatin + Gemcitabin vs. cisplatinbasierte Tripeltherapie vs. nicht-platinhaltige Doppeltherapie bei fortg. NSCLC (Phase III Studie)	V. Alberola	2003	Spanien	RCT	1b	557	(CG) [Cisplatin (100 mg/m ²) + Gemcitabin (1250 mg/m ²)] vs. (CGV) [Cisplatin (100 mg/m ²) + Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Vinorelbin (25 mg/m ²)] vs. (GV-VI) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Vinorelbin (30 mg/m ²), danach Vinorelbin (30 mg/m ²) + Ifosfamid (3 g/m ²)]	vor jedem Zyklus	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Zeit bis Progress, 4. Toxizität	medianes Überleben: (CG) 9.3, (CGV) 8.2, (GV-VI) 8.1 Monate
653	Belani_CP 2005-2 [13]	(CisE) Cisplatin + Etoposid vs. (CaP) Carboplatin + Paclitaxel bei fortg. NSCLC	C.P. Belani	2005	USA	RCT	1b	369	(CisE) Cisplatin (75 mg/m ²) + Etoposid (100 mg/m ²) vs. (CaP) Carboplatin (AUC=6) + Paclitaxel (225 mg/m ²), 21-tägige Zyklen	alle 6 Wochen komplette Diagnostik	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. QL	medianes Überleben: (CisE) 274, (CaP) 233 Tage
431	Belani_CP 2008 [14]	wöchentl. Paclitaxel + Carboplatin vs. Standard bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC (Phase III Studie)	C.P. Belani	2008	USA	RCT	1b	444	(PCa-w) [wöchentl. Paclitaxel + Carboplatin] vs. (PCa-3w, Standard) [alle 3 Wochen Carboplatin + Paclitaxel]	nach 1, 2, 3, 4, 6 Monaten, dann nach 1 u. 2 Jahren	1. Überleben, 2. Zeit bis Progress, 3. Toxizität	medianes Überleben: (PCa-w) 38.6 Wochen, (PCa-3w) 42.9 Wochen
611	Comella_P 2009 [36]	Gemcitabin + Pemetrexed vs. Gemcitabin + Paclitaxel bei fortg. NSCLC (Phase II SICOG Studie)	P. Comella	2009	Italien	RCT	1b	105	(GA) [Gemcitabin (125 mg/m ²) + Pemetrexed (500 mg/m ²)] vs. (PG) [Paclitaxel (120 mg/m ²) + Gemcitabin (1000 mg/m ²)], 3-6 Zyklen	1x/Zyklus Labor, nach 3 Zyklen Diagnostik wie bei Studieneintritt), Toxizität (WHO-Bogen)	1. Sicherheit, 2. Ansprechen, 3. QL, 4. Überleben	HR 1.39 (95%-KI 1.04-1.61); medianes Überleben: (GA) 10.5, (PG) 13.3;

Tabelle A.7: Übersicht der bewerteten Studien zu Paclitaxel und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
462	Edelman_MJ 2010 [53]	Outcome im Zusammenhang mit Hirnmetastasen (3-armige Phase III Studie): Gemcitabin vs. Paclitaxel + Carboplatin bei fortgeschrittenem NSCLC	M.J. Edelman	2010	USA	RCT	1b	1135	(GCa) [Gemitabin (100 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=5.5)] vs. (GP) [Gemitabin (1000 mg/m ²) + Paclitaxel (200 mg/m ²)], vs. (PCa) [Paclitaxel (225 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6)], max. 6 21-tägige Zyklen	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Zeit bis Progress, 4. Sicherheit	medanes Überleben (mit/ohne Hirnmetastasen): (GCa) ohne: 8.1, mit: 7.6 Monate; (GP) ohne: 9.2, mit: 8.2 Monate; (PCa) ohne: 9.0, mit 7.7: Monate
655	Gatzemeier_U 2000 [66]	hochdosiertes Cisplatin vs. Paclitaxel + Cisplatin bei fortg. NSCLC (Phase IIII)	U. Gatzemeier	2000	Deutschland	RCT	1b	414	(Cis) [Cisplatin (100 mg/m ²)] vs. (CisP) [Paclitaxel (175 mg/m ²) + Cisplatin (80 mg/m ²)], 21-tägige Zyklen	QL vor jed. Zyklus, nach Therapie alle 2 Monate (QLQ-C30 LC-13)	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. QL	(Cis) vs. (CisP) HR: 0.981 (95%-KI 0.791-1.217)
555	Giaccone_G 1998 [67]	Paclitaxel + Cisplatin vs. Cisplatin + Teniposid bei fortgeschrittenem NSCLC (Phase III Studie)	G. Giaccone	1998	Niederlande	RCT	1b	332	(CisT) [Cisplatin + Teniposid (100 mg/m ²)] vs. (PCis) [Paclitaxel (175 mg/m ²) + Cisplatin (80 mg/m ²)], max. 6 21-tägige Zyklen	QL (QLQ-C30-LC13) 4 x im Rhythmus von 6 Wochen, sonst nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Zeit bis Progress, 3. QL, 4. Ansprechen	medanes Überleben: (CisT) 9.9 vs. (PCis) 9.7 Monate
644	Kosmidis_PA 2008 [104]	(PG) Paclitaxel + Gemcitabin vs. Carboplatin + Gemcitabin bei fortg. NSCLC (Phase III Studie)	P.A. Kosmidis	2007	Griechenland	RCT	1b	512	(PG) [Paclitaxel (200 mg/m ²) + Gemcitabin (1 g/m ²)] vs. (GC) [Carboplatin (AUC=6) + Gemcitabin (1 g/m ²)]	spätestens nach 6 Wochen auf Progress, sonst nicht detaill. beschrieben	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität	(PG) vs. (GC) HR: 1.06 (95%-KI 0.86 - 1.30)
604	Kubota_K 2008 [105]	Vinorelbin + Gemcitabin gefolgt von Docetaxel vs. Carboplatin + Paclitaxel bei fortg. NSCLC (Phase III Studie)	K. Kubota	2008	Japan	RCT	1b	401	(VGD) exp. [Vinorelbin (25 mg/m ²) + Gemcitabin (1000 mg/m ²), danach Docetaxel (60 mg/m ²), jew. 3 21-tägige Zyklen] vs. (PC) [Paclitaxel (225 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6, 6 21-tägige Zyklen)]	vor jedem Zyklus: körp. Untersuchung, Labor; nach Therapie alle 3 Monate	1. Überleben, 2. Überleben ohne Progress, 3. Ansprechen, 4. Toxizität	medanes Überleben: (VGD) 13.6, (PC) 14.1 Monate, HR 0.966 (95%-KI 0.78 - 1.27)

Tabelle A.7: Übersicht der bewerteten Studien zu Paclitaxel und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
647	Paccagnelle_A 2006 [139]	Gemcitabin + Paclitaxel/ Carboplatin erzielt ein besseres Überleben bei fortg. NSCLC (Phase II- III Studie)	A. Paccagnelle	2006	Italien	RCT	1b	324	Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6) + Gemcitabin (1000 mg/m ²) vs. Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6), wenn ohne Progress > 6 21-tägige Zyklen	vor jed. Zyklus Labor, nach 3 Zyklen Diagnostik wie bei Studieneintritt	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität	(PC) vs. (PCG) HR 1.309 (95%-KI 1.02 - 1.67), (PCG) vs. (PC) HR: 0.763 (95%-KI 0.595 - 0.980)
588	Rosell_R 2002 [156]	Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Cisplatin bei fortg. NSCLC (multinationale Studie)	R. Rosell	2002	Spanien/ Deutschland	RCT	1b	618	(PCa) [Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6)] vs. (PCis) [Paclitaxel (200 mg/m ²) + Cisplatin (80 mg/m ²)]; max. 6 21-tägige Zyklen	nach jedem Zyklus: QL; alle 6 Wochen: körp. Untersuchung inkl. RTX/CT	1. Überleben, 2. Toxizität, 3. QL	medianes Überleben: (PCa) 8.2, (PCi) 9.8 Monate, HR 1.22 (90%-KI 1.06 - 1.40)
590	Scagliotti_GV 2002 [169]	drei platinum-basierte Therapie-schmetata bei fortgeschrittenem NSCLC	G.V. Scagliotti	2002	Italien	RCT	1b	612	(GC) [Gemcitabin (1200 mg/m ²) + Cisplatin (75 mg/m ²)] vs. (PCb) [Paclitaxel (225 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6)] vs. (VC) [Vinorelbin (25 mg/m ² /wk)]; max. 6 21-tägige Zyklen	QL (QLQ-C30, QLQ-LC13): vor jedem Zyklus; körp. Untersuchung, RTX alle 3 Wochen	1. Überleben, 2. Toxizität, 3. QL	adjustiert an prog. Faktoren: (GC) vs. (VC) HR 0.92; (PCb) vs. (VC) HR 0.87; (VC) vs. (Pcb) HR 1.15 (95%-KI 0.92 - 1.45); (VC) vs. (GC) HR: 1.09 (95%-KI 0.86 - 1.35); (GC) vs. (Pcb) HR: 1.22 (95%-KI 0.96 - 1.50); (Pcb) vs. (GC) HR: 0.82 (95%-KI 0.66 - 1.01)
558	Smit_EF 2003 [178]	Dreiarmige rand. Studie zweier cisplatin-basierten Regimes und Paclitaxel + Gemcitabin bei fortg. NSCLC (EORTC 08975, Phase III Studie)	E.F. Smit	2003	Niederlande	RCT	1b	480	(PCis) [Paclitaxel (175 mg/m ²) + Cisplatin (80 mg/m ²)] vs. (GCis) [Gemcitabin 1250 mg/m ² + Cisplatin (80 mg/m ²)] vs. (PC) [Paclitaxel (175 mg/m ²) + Gemcitabin (1250 mg/m ²)]; max. 6 21-tägige Zyklen	QL (QLQ-C30-LC13): vor jedem Zyklus, danach alle 6 Wochen, bei Progress alle 3 Monate	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. QL	medianes Überleben: (PCis) 8.1, (GCis) 8.9, (PG) 6.7 Monate

Tabelle A.7: Übersicht der bewerteten Studien zu Paclitaxel und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
563	Treat_JA 2010 [194]	Gemcitabin + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin bei fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Phase III Studie)	J.A. Treat	2010	USA	RCT	1b	1135	(GC) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=5.5)] vs. (GP) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Paclitaxel (200 mg/m ²)] vs. (PC) [Paclitaxel (225 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6.0)], max 6 21-tägige Zyklen	vor jedem Zyklus, nach Therapieende alle 3 Monate	1. Überleben, 2. Zeit bis Progress, 3. Ansprechen, 4. Tolerabilität	medianes Überleben: (GC) 7.9, (GP) 8.5, (PC) 8.7 Monate
696	Weissman_CH 2011 [201]	Gemcitabin + Oxaliplatin vs. Carboplatin + Paclitaxel als first-line Therapie bei fortg. NSCLC	C.H. Weissmann	2011	USA	RCT	1b	383	(PacCa) [Paclitaxel (225 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6)] vs. (GemOxal) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Oxaliplatin (130 mg/m ²)], je max. 6 21-Zyklen	Ansprechen: nach 2., 4. Zyklus; QL: nach jedem Zyklus	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. QL	HR(P) 1.06 (95%-KI 0.84 - 1.33, p=0.64); medianes Überleben: (GemOxali) 9.9, (PacCa) 9.24 Monate
546	Yamamoto_N 2010 [206]	Vegleich von second-line und third-line Regimes mit gleichzeitiger Radiatio bei nichtresezierbarem NSCLC im Stadium III (WJTOG0105)	N. Yamamoto	2010	Japan	RCT	1b	456	(MVCis, Kontrolle) [Mitomycin (8 mg/m ²) + Vindesin (3 mg/m ²) + Cisplatin (80 mg/m ²) + Radiatio, 4 Zyklen] vs. (ICa) [Irinotecan (20 mg/m ² /wk) + Carboplatin (AUC=2) über 6 Wochen + Radiatio, danach 2 Zyklen Irinotecan (50 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=5)] vs. (PCa) [Paclitaxel (40mg/m ² /wk) + Carboplatin (AUC=2) über 6 Wochen + Radiatio, danach 2 Zyklen Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=5)]; Radiatio jew. 60 Gy	alle 3 Monate	1. Überleben, 2. Überleben ohne Progress, 3. Ansprechen, 4. Toxizität	medianes Überleben: (MVCis) 20.5, (ICa) 19.8, (PCa) 22.0 Monate; 5-JÜR (MVCis) 17.5%, (ICa) 17.8%, (PCa) 19.8%; (MVCis) vs. (ICa) HR 1.402, (MVCis) vs. (PCa) HR 1.204
434	Blumenschein_GR 2008 [17]	Carboplatin + Paclitaxel + Bexaroten vs. Carboplatin + Paclitaxel bei fortgeschrittenem NSCLC (SPIRIT-II, Phase III Studie)	G.R. Blumenschein	2008	USA	RCT	1b	612	(CaPB) [Carboplatin (AUC=6) + Paclitaxel (200 mg/m ²) + Bexaroten (400 mg/m ² /d)] vs. (CaP) [Carboplatin (AUC=6) + Paclitaxel (200 mg/m ²)]; je mind. 4 21-tägige Zyklen	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Effizienz	kein signifikanter Unterschied im Überleben: Subpopulation mit 3/4 Hypertriglyceridämie signifikant bessere Überlebenschance mit Bexaroten (medianes Überleben 12.4 vs. 9.2 Monate in Kontrolle, p=0.014)
566	Belani_CP 2005 [12]	Radiochemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin bei lokal fortg. NSCLC (Phase II Studie)	C.P. Belani	2005	USA	RCT	2b	276	(PCa) [Paclitaxel + Carboplatin (2 Zyklen, Induktionsschema) + Radiatio] vs. (PCa-PCa) [Paclitaxel + Carboplatin (2 Zyklen, Induktionsschema), danach wöchentl. Paclitaxel + Carboplatin + Radiatio] vs. (PCa-P) [Paclitaxel + Carboplatin + Radiatio, danach Paclitaxel (2 Zyklen)]	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Toxizität	medianes Überleben: (PCa) 13.0, (Pca-PCa) 12.7, (PCa-P) 16.3 Monate

Tabelle A.7: Übersicht der bewerteten Studien zu Paclitaxel und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
636	Bonomi-P_2000 [18]	Überleben u. QL unter Paclitaxel (in 2 Dosierungen) + Cisplatin vs. Etoposid + Cisplatin bei fortg. NSCLC (ECOG 5592)	B. Bonomi	2000	USA	RCT	2b	599	(EC) [Etoposid (100 mg/m ²) + Cisplatin (75 mg/m ²)] vs. (PCG) [Paclitaxel (250 mg/m ²) + Cisplatin (75 mg/m ²) + Filgrastim (5 mcg/m ²)] vs. (PC) [Paclitaxel (135 mg/m ²) + Cisplatin (75 mg/m ²)], je 21-tägige Zyklen	Labor, körp. Untersuchung, Bildung vor jed. Zyklus	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. QL	medianes Überleben: (EC) 7.6, (GC) 9.5, (GCB) 10.1, alle Pat. mit Paclitaxel 9.9 Monate
110	Cella-D_1 [30]	klinisch sinnvoller Wechsel aufgrund des 'Functional-Assessment-of-Cancer-Therapie-Lung' (FACT-L) Fragebogens	D. Cella	2001	USA	RCT	2b	599	(CisE) [Cisplatin (75 mg/m ²) + Etoposid (100 mg/m ²)] vs. (CisP) [Cisplatin (75 mg/m ²) + Paclitaxel (135 mg/m ²)] vs. (CisP+) [Cisplatin (75 mg/m ²) + Paclitaxel (250 mg/m ²)]	QL/Symptome (FACT-L: LCS (Lung Cancer Subscale), TOI): nach 6, 12, 24 Wochen	1. Überleben, 2. Zeit bis Progress, 3. QL, 4. Toxizität	Überlebenszeiten nur in Zeitgruppen angegeben (0-4, 4-8 Monate etc.)
687	Chen_YM 2002 [32]	Paclitaxel + Carboplatin vs. Gemcitabin + Paclitaxel bei inoperablem bisher unbehandeltem NSCLC (Phase II Studie)	Y. M. Chen	2002	Taiwan	RCT	2b	90	(PG) [Paclitaxel (175 mg/m ²) + Gemcitabin (1000 mg/m ²)] vs. (PCa) [Paclitaxel (175 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=7)]; je max. 6 21-tägige Zyklen	vor jedem Zyklus: Vitalparameter, Labor, EKG, RTX	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. Kosten	medianes Überleben: (PacCa) 14.1, (PG) 12.6 Monate
640	Greco_FA 2002 [72]	(PCaG) Paclitaxel + Carboplatin + Gemcitabin vs. (PCaV) Paclitaxel + Carboplatin + Vinorelbin vs. (PG) Paclitaxel + Gemcitabin vs. (GV) Gemcitabin + Vinorelbin bei fortg. NSCLC	F.A. Greco	2002	USA	RCT	2b	367	(PCaG) [Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=5) + Gemcitabin (1000 mg/m ²)] vs. (PCaV) [Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6) + Vinorelbin mg/m ²]] vs. (PG) [Paclitaxel (200 mg/m ²) + Gemcitabin (1000 mg/m ²)] vs. (GV) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Vinorelbin (25 mg/m ²)], je 6 21-tägige Zyklen außer (GV) 28-tägige Zyklen	nach 2 Zyklen vollständige Diagnostik wie vor Therapiebeginn	1. Ansprechen, 2. Toxizität, 3. Überleben ohne Progress, 4. Überleben	medianes Überleben (PCaG) 9.6, (PCaV) 9.9, (PG) 8.7, (GV) 10.7 Monate
556	Kelly_K 2001 [100]	Paclitaxel + Carboplatin vs. Vinorelbin + Cisplatin bei fortg. NSCLC + Kostenanalyse	K. Kelly	2001	USA	RCT	2b	408	(PC) [Paclitaxel (225 mg/m ² , alle 3 wk) + Carboplatin (AUC=6, alle 3 wk)] vs. (VC) [Vinorelbin (25 mg/m ² /wk) + Cisplatin (100 mg/m ² , alle 4 wk)]; mind. 6, max. 10 Zyklen	körp. Untersuchung + RTX vor jedem Zyklus, danach Kontrolle alle 3 Monate; QL (FACT-L)	1. Überleben, 2. QL, 3. Ansprechen, 4. Toxizität, 5. Kostenanalyse	medianes Überleben: 8 Monate in beiden Armen; 1-JÜR (VC) 36%, (PC) 38%

Tabelle A.7: Übersicht der bewerteten Studien zu Paclitaxel und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
557	Kosmidis_P 2002 [103]	Paclitaxel + Carboplatin vs. Gemcitabin + Paclitaxel bei fortg. NSCLC (Phase III Studie)	P. Kosmidis	2002	Griechenland	RCT	2b	509	(PCa) [Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6)] vs. (GP) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Paclitaxel (200 mg/m ²); 21-tägiger Zyklus	Ansprechen: mind. alle 6 Wochen; alle 3 Wochen RTX	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. retrospektive Kostenanalyse	1. medianes Überleben: (PCa) 10.4, (GP) 9.8 Monate; 1-JÜR: (PCa) 41.7%, (GP) 41.4%
579	Langer_J 2001 [109]	cisplatinbasierte Therapie bei älteren Patienten mit fortg. NSCLC (Eastern Cooperative Oncology Group 5592)	J. Langer	2001	USA	RCT	2b	574	(EC) [Cisplatin (75 mg/m ²) + Etoposid (100 mg/m ²)] vs. (PC) [Cisplatin (75 mg/m ²) + Paclitaxel (135 mg/m ²)] vs. (3) [Cisplatin (75 mg/m ²) + Paclitaxel (250 mg/m ²)]	QL (FACT-L: LCS), TOI(Trial Outcome Index): nach 6, 12, 24 Wochen;	1. Überleben, 2. Zeit bis Progress, 3. QL, 4. Toxizität	medianes Überleben: (EC) 6.34, (PC) u. (PCG) 9.2 Monate
508	Langer_C 2007 [108]	Paclitaxel + Carboplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin bei NSCLC und einem 'Performance Status' von 2 (Phase II Studie, ECOG1599)	C. Langer	2007	USA	RCT	2b	103	(PacCa) [Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6)] vs. (GemCis) [Gemcitabin (1g/m ²) + Cisplatin (60 mg/m ²); max. 6 21-tägige Zyklen	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität	medianes Überleben: (PacCa) 6.2, (GemCis) 6.9 Monate
646	Lilenbaum_RC 2005 [117]	(VG) Vinorelbin + Gemcitabin vs. (CaP) Carboplatin + Paclitaxel bei fortg. NSCLC (Phase II Studie)	R.C. Lilenbaum	2005	USA	RCT	2b	165	(VG) [Vinorelbin (25 mg/m ²) + Gemcitabin (1000 mg/m ²)] vs. (CaP) [Carboplatin (AUC=6) + Paclitaxel (200 mg/m ²); je 21-tägige Zyklen	je nach 3 Zyklen inkl. Radiologische Kontrolle	1. QL, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. Überleben	medianes Überleben: (VG) 7.8, (CP) 8.6 Monate
645	Ohe_Y 2007 [136]	(CisI) Cisplatin + Irinotecan vs. (CaP) Carboplatin + Paclitaxel vs. (CisG) Cisplatin + Gemcitabin vs. (CisV) Cisplatin + Vinorelbin bei fortg. NSCLC	Y. Ohe	2007	Japan	RCT	2b	602	(CisI) [Cisplatin (80 mg/m ²) + Irinotecan (60 mg/m ²)] vs. (CaP) [Carboplatin (AUC=6) + Paclitaxel (200 mg/m ²)] vs. (CisG) [Cisplatin (80 mg/m ²) + Gemcitabin (1000 mg/m ²)] vs. (CisV) [Cisplatin (80 mg/m ²) + Vinorelbin (25 mg/m ²)]	nicht detailliert beschrieben	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. QL	(PCa) vs. (CisI) HR: 1.108 (95%-KI 0.841-1.460); (CisI) vs. (PCa) HR: 0.902 (95%-KI 0.685-1.189); (GCis) vs. (CisI) HR: 0.991 (95%-KI 0.749-1.311); (CisI) vs. (GCis) HR: 1.009 (95%-KI 0.763-1.34)
530	Schiller_JH 2002 [172]	Vergleich von vier Chemotherapie-Regimes bei fortgeschrittenem NSCLC	J.H. Schiller	2002	USA	RCT	2b	1155	(PCis) [Paclitaxel (135 mg/m ²) + Cisplatin (75 mg/m ²)] vs. (GCis) [Gemcitabin (1000 mg/m ²) + Cisplatin (100 mg/m ²)] vs. (DCis) [Docetaxel 75mg/m ²) + Cisplatin (75 mg/m ²)] vs. (PCa) [Paclitaxel (225 mg/m ²) + Carboplatin]; je 21-tägige Zyklen, außer (B) 28-tägiger Zyklus	vor jedem Zyklus	1. Überleben, 2. Ansprechen	medianes Überleben (PCis) 7.8 (GCis) 8.1 (DCis) 7.4 (PCa) 8.1 Monate; 1-JÜR: (PCis) 31% (GCis) 36% (DCis) 31% (PCa) 34%

Tabelle A.7: Übersicht der bewerteten Studien zu Paclitaxel und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
661	Stathopoulos_GP 2004 [181]	(PV) Paclitaxel + Vinorelbin vs. (PCa) Paclitaxel + Carboplatin bei fortg. NSCLC (Phase III Studie)	G.P. Stathopoulos	2004	Griechenland	RCT	2b	360	(PV) [Paclitaxel (155 mg/m ²) + Vinorelbin (25 mg/m ²) alle 2 wk, max. 9 Zyklen] vs. (Pca) [Paclitaxel (175 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6) max. 6 21-tägige Zyklen]	vor jedem Zyklus u. am 7. Tag: Labor	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität, 4. QL	medianes Überleben: (PV) 10, (PCa) 11 Monate
595	Uramoto_H 2010 [196]	adj. Chemotherapie mit 2-wöchentlichen Gabe von Carboplatin + Paclitaxel vs. Carboplatin + Gemcitabin bei komplett reseziertem NSCLC (Phase II Studie)	H. Uramoto	2010	Japan	RCT	2b	76	(CP) [Carboplatin (AUC=3) + Paclitaxel (90 mg/m ²)] vs. [(CG) Carboplatin (AUC=3) + Gemcitabin (1000 mg/m ²); 2-wöchentlicher Zyklus	Labor alle 2 Zyklen, Follow-up-Periode: 12 u. 24 Monate	1. Compliance der Patienten, 2. Toxizität, 3. Sicherheit, 4. Überleben	2-JÜR: (CP) 91.4%, (CG) 79.1%
662	Williamson_SK 2006 [202]	Paclitaxel + Carboplatin mit oder ohne Tirapazamin bei fortg. NSCLC (Southwest Oncology Group Trial S0003, Phase III)	S.K. Williamson	2005	USA	RCT	2b	367	(PCaT) [Paclitaxel (225 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6) + Tirapazamin (260-330 mg/m ²)] vs. (Pca) [Paclitaxel (225 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=6)]	vor jed. Zyklus: körp. Untersuchung, Labor; jed. 2. Zyklus RTC/CT; nach Studie alle 3 Monate	1. Überleben, 2. Ansprechen, 3. Toxizität	medianes Überleben: (PCaT) 9, (Pca) 9 Monate
421	Akerley_W 2006 [1]	wöchentliches Gabe von Paclitaxel u. Gemcitabine bei bisher unbehandeltem NSCLC IIIB-IV (Phase II Studie)	W. Akerley	2006	USA	CS	4	39	(PacGem) Paclitaxel (85 mg/m ²) + Gemcitabin (1000 mg/m ²); 1x/wk über 6 Wochen, danach 2 Wochen Pause, Wiederholung bis Progress	alle 8 Wochen RTX/CT/MRT	1. Ansprechen, 2. Überleben, 3. Toxizität	medianes Überleben 3 Wochen, 1-JÜR 32%.
482	Hehr_T 2010 [81]	neoadj. Radiochemotherapie mit Paclitaxel + Carboplatin bei NSCLC im Stadium III (Langzeitergebnisse, Phase II Studie)	T. Hehr	2010	Deutschland	CS	4	59	Induktionchemotherapie [Paclitaxel (100 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=2); Tag 1, 8, 15 u. 22], danach Radiochemotherapie ab Tag 43: Radiatio (45 Gy Gy) + Paclitaxel (50 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=2) an Tag 44, 51 u. 58	CT nach Induktionchemo u. vor OP	1. Operabilität, 2. Anprechen, 3. Überleben	medianes Überleben 22.6 Monate, 58.2 Monate bei komplett reseziertem Tumor patients
495	Ichiki_M 2006 [92]	zweiwöchentliche Gabe von Carboplatin + Paclitaxel bei Patienten mit fortg. NSCLC (Phase II Studie)	M. Ichiki	2006	Japan	CS	4	74	Paclitaxel (140 mg/m ²) + Carboplatin (AUC=3), max. 10 14-tägige Zyklen	1x/wk: körp. Untersuchung, PS, RTX, Labor	1. Ansprechen, 2. Überleben, 3. Toxizität	medianes Überleben 357 Tage

Tabelle A.7: Übersicht der bewerteten Studien zu Paclitaxel und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Kurzbezeichnung	Autor	Jahr	Land	S	LoE	N	Intervention	Follow-up	Outcome-Parameter, (Endpunkt)	Größe des Effektes auf Outcome-Parameter Überleben, HR
528	Rizvi-2008 [152]	wöchentliche intravenöse Gabe von 130-nm albumingebundenem Paclitaxel als initiale Chemo bei NSCLC im Stadium IV	N.A. Rizvi	2008	USA	CS	4	40	4 Dosierungen von NAB-Paclitaxel (100, 125, 150, 175mg/m ²), Tag 1, 8 u. 15, 28-tägige Zyklen, bis Progress od. Intoleranz	Labor vor jeder Gabe, alle 2 Zyklen CT	1. Ansprechen, 2. Zeit bis Progress, 3. Toxizität, 4. Überleben	medanes Überleben 11 Monate
607	Rossi_D 2008 [161]	wöchentliche Gabe von Paclitaxel bei älteren Patienten (> 70. LJ) mit fortg. NSCLC (Phase II Studie)	D. Rossi	2008	Italien	CS	4	27	Paclitaxel (80 mg/m ²) 1x/wk über 6 Wochen, danach 2 Wochen Pause; max. 5 Zyklen	Ansprechen: nach jed. Zyklus (WHO-Standard)	1. Ansprechen, 2. Toxizität, 3. Überleben	medanes Überleben 12 Monate



Tabelle A.8: Methodische Eigenschaften der in die Meta-Analyse eingehenden Studien zu Paclitaxel und Platin

Ref.-Nr.	Dateiname	Art der Randomisierung	Wie übermittelt?	Kriterien d. Stratifizierung	Fallzahl berechnet? / erreicht?	Grund für vorzeitige Beendigung	Änderung d. Protokolls?	ITT	Radiatio	Withdrawals	mono-/ multizentrische Studie
653	Belani_CP 2005-2 [13]	k.A.	k.A.	Stadium, PS, Gewichtsverlust	ja/ja		nein	ja	optional nach Studienende	beschrieben; nach Randomisation Ausschluss von 3 Patienten (0.8%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
636	Bonomi-P_2000 [18]	k.A.	k.A.	Gewichtsverlust, Stadium, PS	ja/ja		nein	nein	optional nach Studienende	beschrieben; 14 Patienten (2.3%) nach Randomisation ausgeschlossen wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
655	Gatzemeier_U 2000 [66]	Minimierung	k.A.	Stadium, PS, Zentrum	ja/ja		nein	ja	optional nach Studienende	beschrieben; 6 Patienten (1.4%) nach Randomisation ausgeschlossen (keine detail. Gründe genannt)	multizentrisch
555	Giaccone_G 1998 [67]	Minimierung	k.A.	Stadium, PS, Zentrum	ja/ja		nein	ja	optional nach Studienende	beschrieben; 15 Patienten (4.5%) nach Randomisation ausgeschlossen wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
556	Kelly_K 2001 [100]	k.A.	k.A.	k.A.	ja/ja		nein	nein	optional nach Studienende	beschrieben; nach Randomisation Ausschluss von 36 Patienten (8%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
557	Kosmidis_P 2002 [103]	k.A.	k.A.	Zentrum	ja/ja		nein	nein	optional nach Studienende	beschrieben; keine Patienten nach Randomisation ausgeschlossen	multizentrisch

Tabelle A.8: Methodische Eigenschaften der Studien zu Paclitaxel und Platin - Fortsetzung

Ref.-Nr.	Dateiname	Art der Randomisierung	Wie übermittelt?	Kriterien d. Stratifizierung	Fallzahl berechnet? / erreicht?	Grund für vorzeitige Beendigung	Änderung d. Protokolls?	ITT	Radiatio	Withdrawals	mono-/ multizentrische Studie
604	Kubota_K 2008 [105]	dynamisch balanciert (nach Signorini)	k.A.	Stadium, Gewichtsverlust, LDH	ja/ja		nein	ja	k.A.	beschrieben; 8 Patienten (2%) nach Randomisation ausgeschlossen wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien, Patientenwunsch	multizentrisch
508	Langer_C 2007 [108]	permutierte Block-randomisation mit dynamischer Balanzierung	k.A.	Gewichtsverlust, Stadium	ja/ja		nein	nein	beide Gruppen (palliativ) möglich	beschrieben; nach Randomisierung Ausschluss von 5 Patienten (4.9%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien, Verweigerung	k.A.
646	Lilenbaum_RC 2005 [117]	k.A.	k.A.	k.A.	ja/ja		nein	nein	optional nach Studienende	nicht beschrieben; keine Patienten nach Randomisation ausgeschlossen	multizentrisch
645	Ohe_Y 2007 [136]	Minimierung	k.A.	Stadium, Geschlecht, Lactat, LDH, Albumin, Zentrum, PS	ja/ja		nein	nein	optional nach Studienende	beschrieben; 11 Patienten (1.8%) nach Randomisation ausgeschlossen wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien, weitere 10 Patienten aus anderen Gründen nicht therapiert	multizentrisch
647	Zentrum_A 2006 [139]	k.A.	k.A.	Stadium, Zentrum	ja/ja		↑ der Fallzahl	ja	optional nach Studienende	beschrieben; 7 Patienten (2.2%) nach Randomisation ausgeschlossen wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
590	Scagliotti_GV 2002 [169]	Minimierung	k.A.	Zentrum, Stadium, PS	ja/ja		nein	ja	optional nach Studienende	beschrieben; 5 Patienten (0.8%) nach Randomisation ausgeschlossen nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
530	Schiller_JH 2002 [172]	k.A.	k.A.	k.A.	ja/ja		nein	nein	optional nach Studienende	beschrieben; 52 Patienten (4.3%) nach Randomisation ausgeschlossen wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
558	Smit_EF 2003 [178]	Minimierung	k.A.	Stadium, PS, Zentrum	ja/ja		nein	ja	optional nach Studienende	beschrieben; 22 Patienten (4.6%) nach Randomisation ausgeschlossen, aber nicht aus Überlebensanalyse (nach ITT)	multizentrisch
661	Stathopoulos_GP 2004 [181]	permutierte Block-randomisierung	k.A.	Stadium, PS, Zentrum	ja/ja		nein	nein	optional nach Studienende	beschrieben; 12 Patienten (3.2%) nach Randomisation ausgeschlossen wg. Verweigerung u. nicht zutreffenden Einschlusskriterien	multizentrisch
563	Treat_JA 2010 [194]	k.A.	k.A.	Gewichtsverlust, Stadium, Zentrum, PS	ja/ja		nein	ja	optional nach Studienende	beschrieben; 58 Patienten (5.1%) nach Randomisation ausgeschlossen, keine Gründe genannt, in Population für Sicherheitsanalyse eingeschlossen	multizentrisch
662	Williamson_SK 2006 [202]	Minimierung	k.A.	Gewichtsverlust, Stadium, LDH	ja/nein	vorzeitig beendet, da kein Überlebensunterschied	nein	nein	optional nach Studienende	beschrieben; nach Randomisation Ausschluss von 30 Patienten (7.6%) wg. nicht zutreffenden Einschlusskriterien; 11 Protokollverletzungen (nicht teilgenommen, 4 allerg. Reaktionen)	k.A.
696	Weissman_CH 2011 [201]	k.A.	k.A.	k.A.	ja/nein	Nebenwirkung	nein	ja	nicht geplant	beschrieben; nach Randomisierung kein Ausschluss von Patienten	k.A.

A.3 Graphiken

 <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> CEBM CENTRE FOR EVIDENCE BASED MEDICINE </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div>		
Levels of Evidence (March 2009)		www.cebm.net
Level 1A	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	1a SR (with homogeneity*) of RCTs SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
Level 1b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual RCT (with narrow Confidence Interval†) Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR† validated in single population Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre Prospective cohort study with good follow-up**** Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
Level 1c	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	All or none§ All or none case series Absolute SpPins and SnNouts†† All or none case-series Absolute better-value or worse-value analyses ††††
Level 2a	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	SR (with homogeneity*) of cohort studies SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies SR (with homogeneity*) of 2b and better studies SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
Level 2b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% followup) Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split sample §§§ only Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample §§§ or databases Retrospective cohort study, or poor follow-up Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
Level 2c	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	"Outcomes" Research; Ecological studies "Outcomes" Research Ecological studies Audit or outcomes research
Level 3a	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	SR (with homogeneity*) of case-control studies SR (with homogeneity*) of 3b and better studies SR (with homogeneity*) of 3b and better studies SR (with homogeneity*) of 3b And better studies
Level 3b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual Case-Control Study Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards Non-consecutive cohort study, or very limited population Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses Incorporating clinically sensible variations.
Level 4	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Case-series (and poor quality cohort and casecontrol studies §§) Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***) Case-control study, poor or nonindependent reference standard Case-series or superseded reference standards Analysis with no sensitivity analysis
Level 5	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009)
(for definitions of terms used see glossary at <http://www.cebm.net/?o=1116>)

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

Abbildung A.1: Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-based Medicine (März 2009) [29]



NOTES

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because:

EITHER a single result with a wide Confidence Interval

OR a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
†	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
‡	See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and nonexposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
††	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules out the diagnosis.
‡‡	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
†††	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
††††	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic)

Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

"Extrapolations" are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009)
(for definitions of terms used see glossary at <http://www.cebm.net/?o=1116>)

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

Abbildung A.1 Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-based Medicine (März 2009) [29] - Fortsetzung

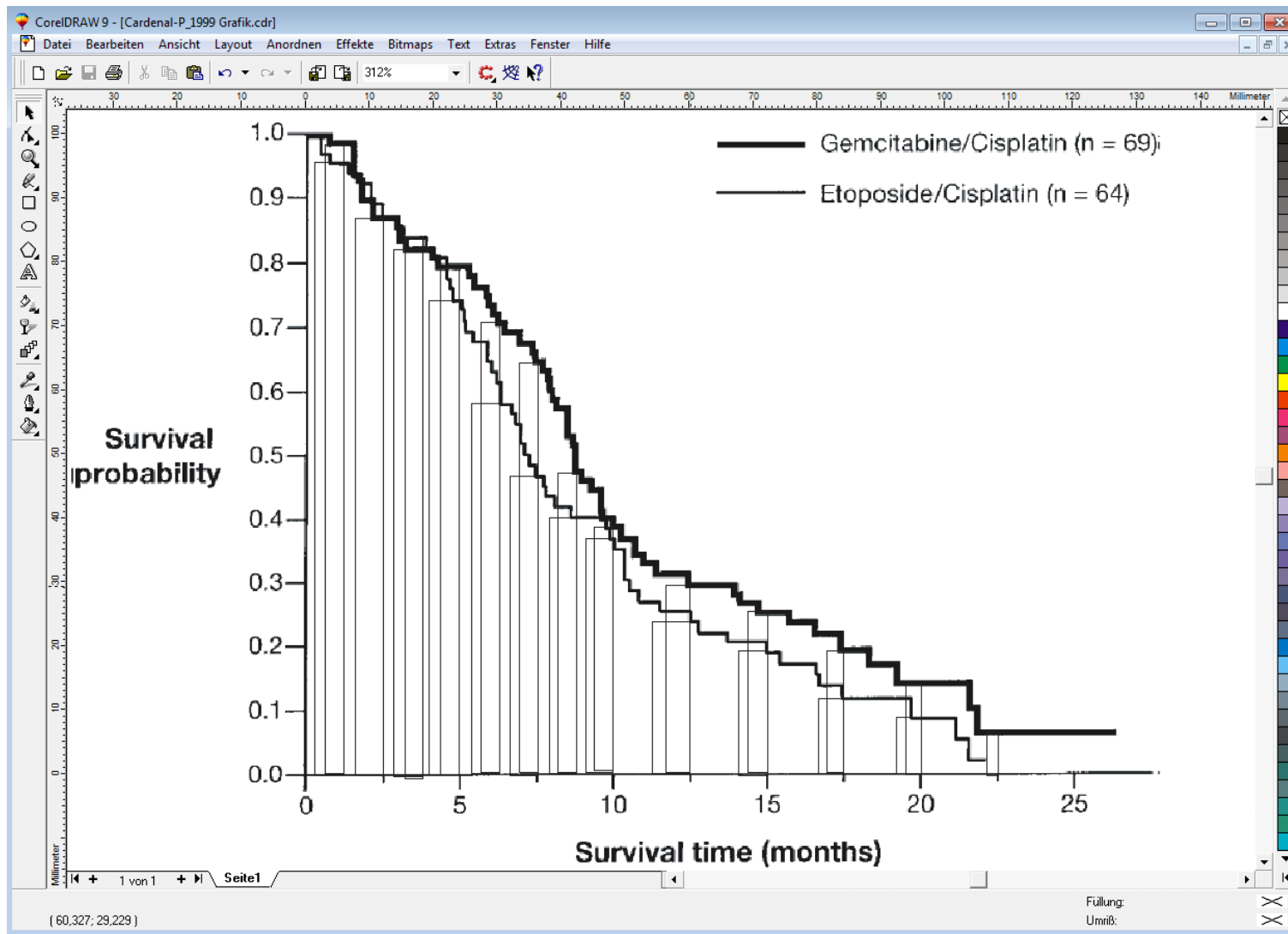


Abbildung A.2: Beispielgraphik zur optimierten Auswertung der Kaplan-Meier-Kurve mit CorelDraw

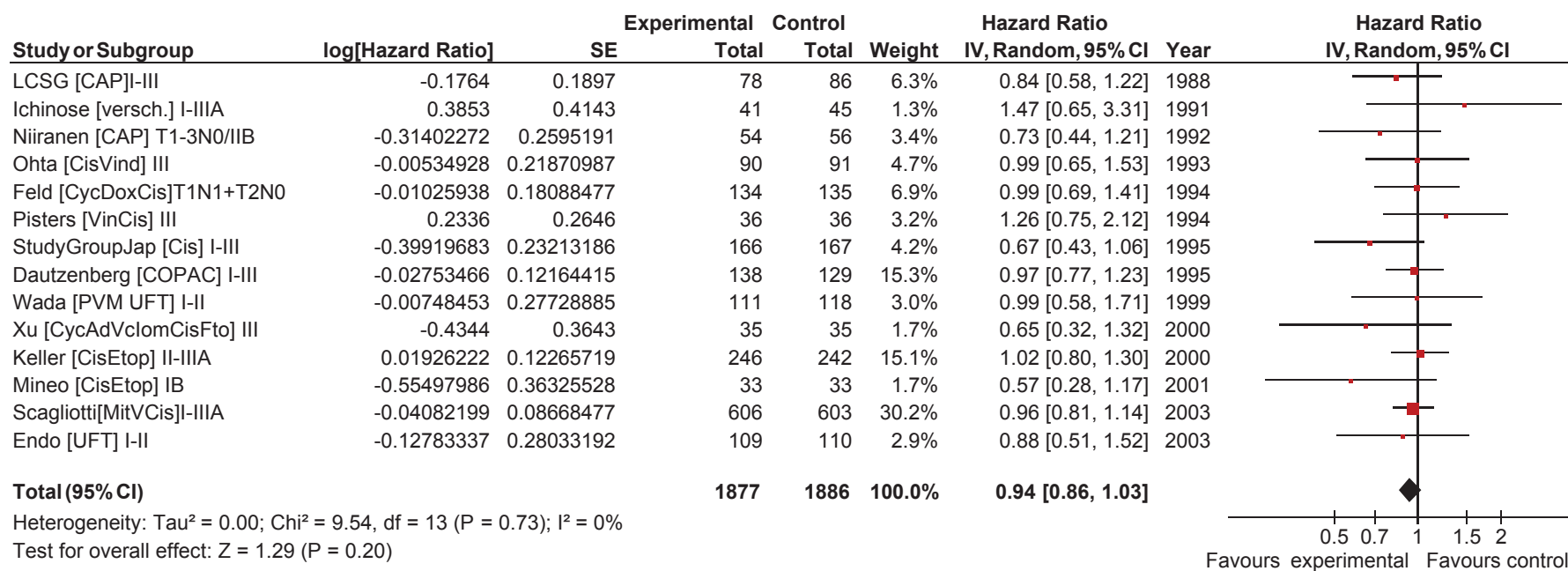


Abbildung A.3: Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie vor 2004 - Level 1 + 2

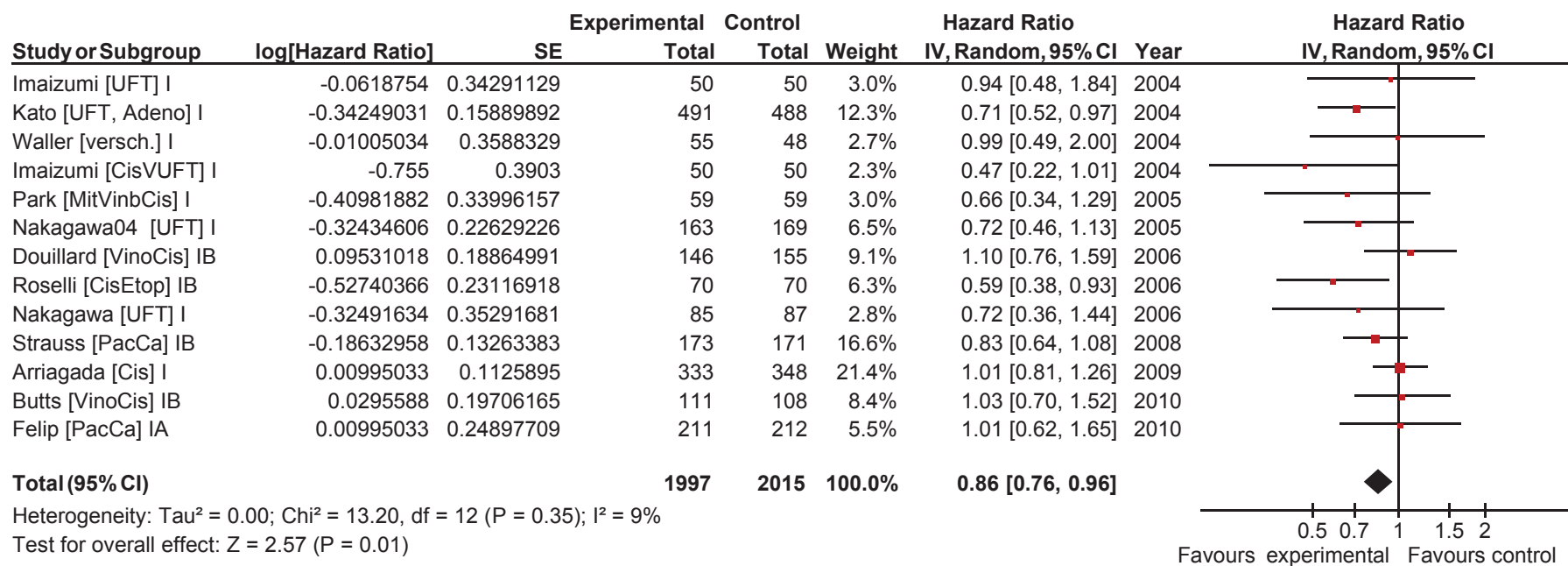


Abbildung A.4: Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie Stadium I ab 2004 - Level 1 + 2

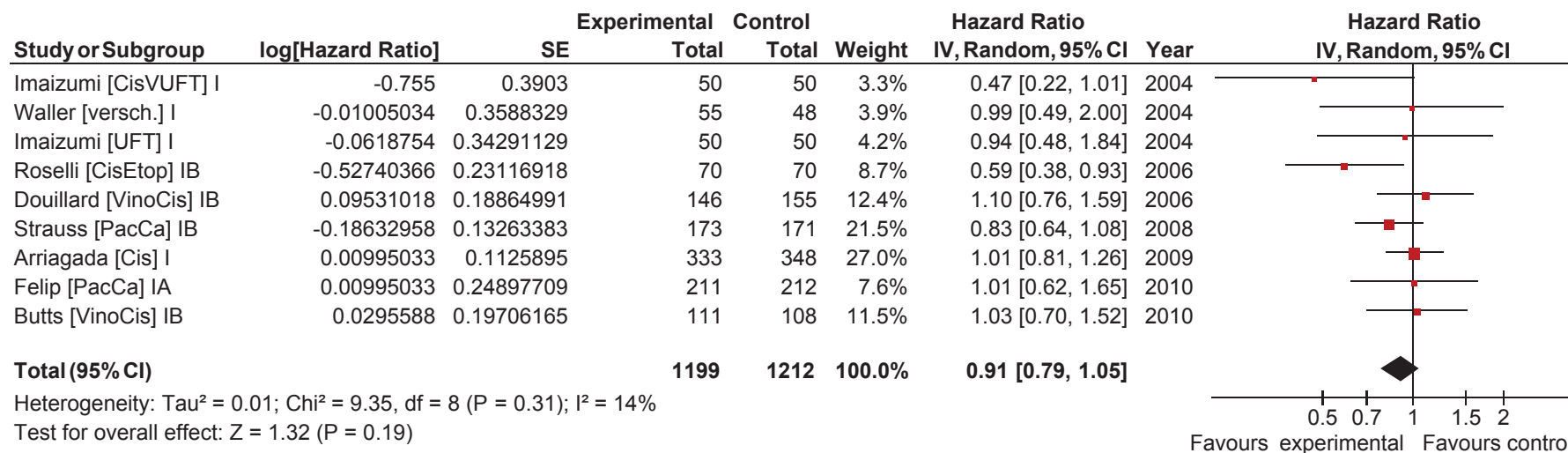


Abbildung A.5: Meta-Analyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium I ab 2004 - Level 1

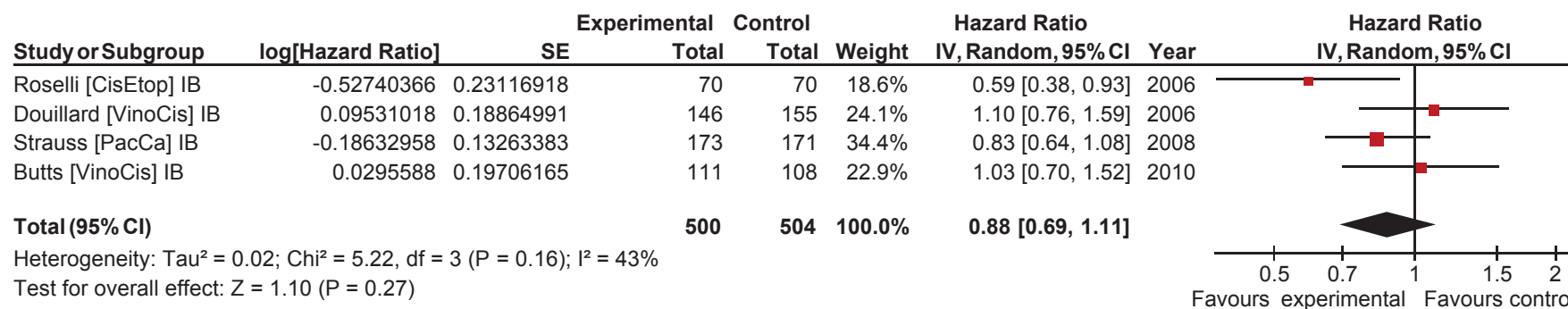


Abbildung A.6: Forest Plot der Subgruppenanalyse zu adjuvanter Chemotherapie im Stadium IB ab 2004 - Level 1 + 2

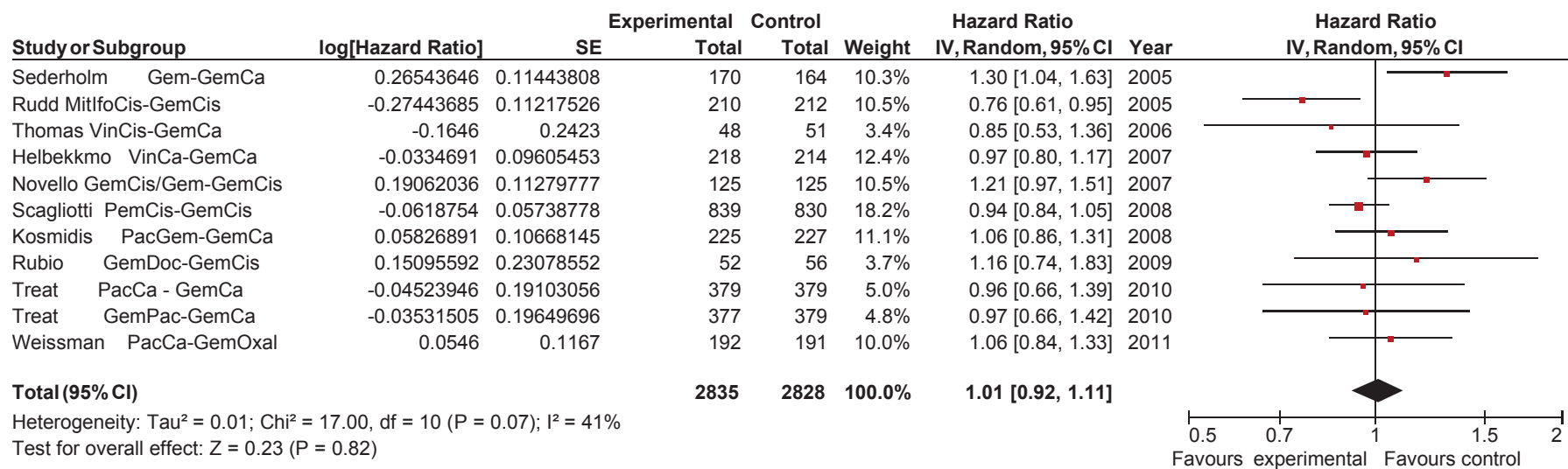


Abbildung A.7: Forest Plot der Meta-Analyse zu Chemotherapiekombinationen vs. Gemcitabin und Platin ab 2004 - Level 1

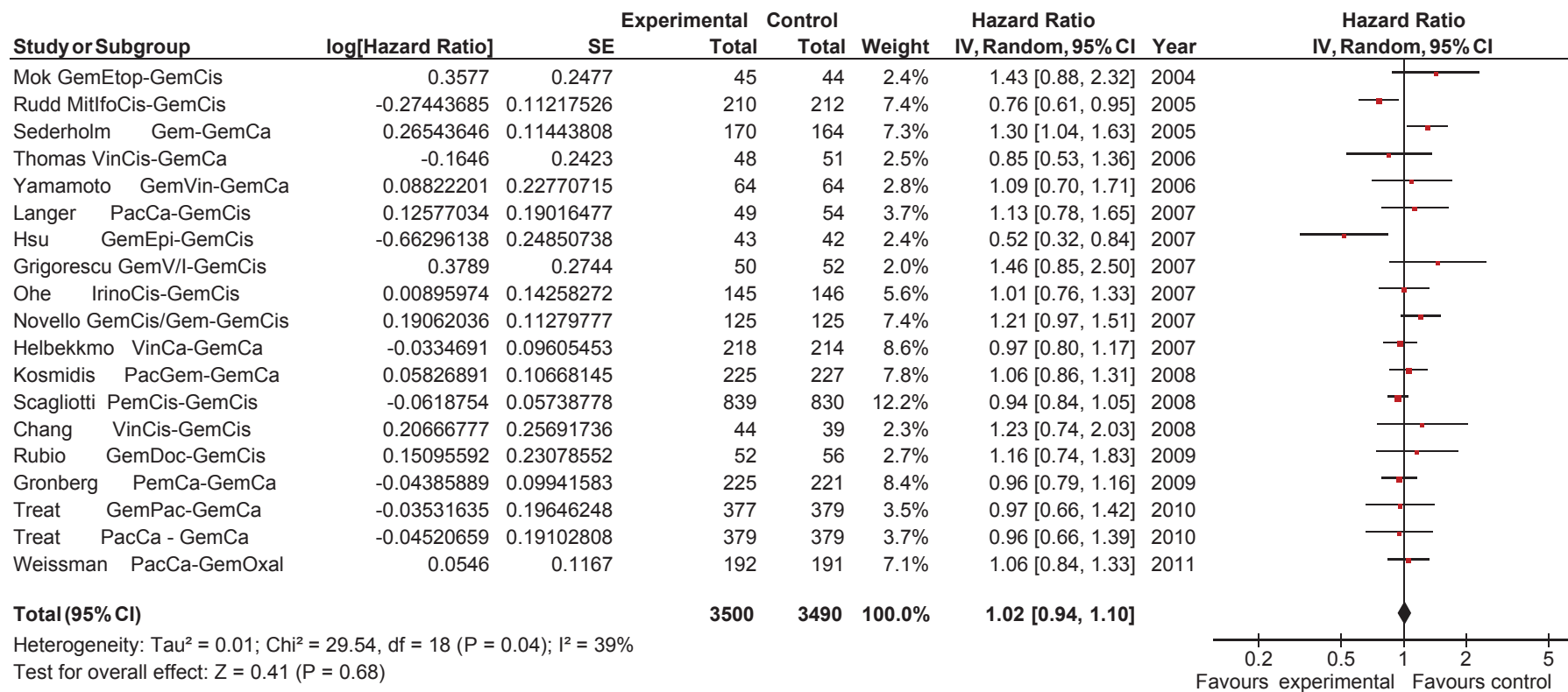


Abbildung A.8: Forest Plot der Meta-Analyse zu Chemotherapiekombinationen vs. Gemcitabin und Platin ab 2004 - Level 1 + 2

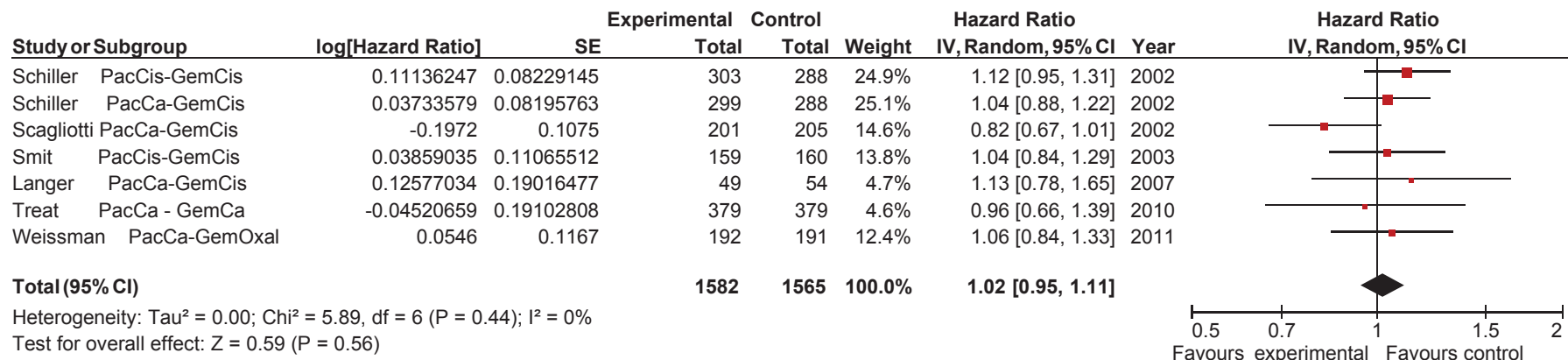


Abbildung A.9: Forest Plot der Subgruppenanalyse von einer paclitaxelbasierten Kombination (ohne Gemcitabin) vs. Gemcitabin und Platin - Level 1 + 2

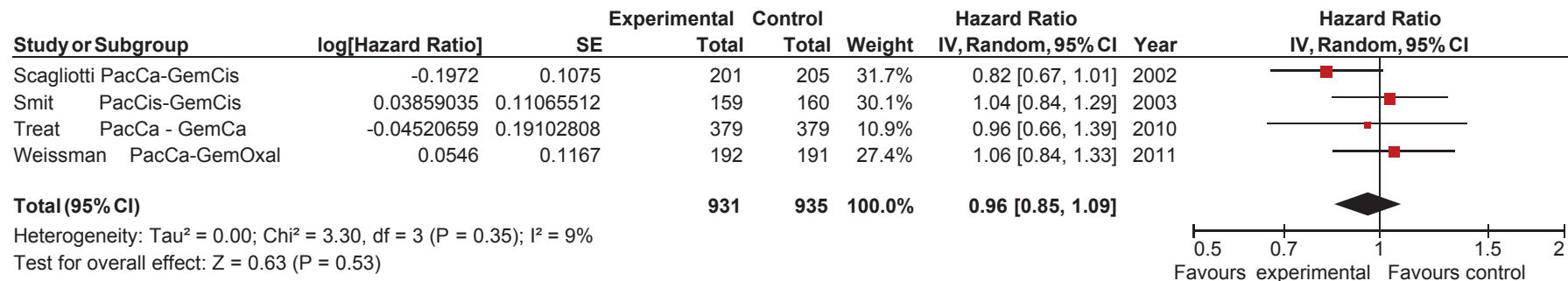


Abbildung A.10: Forest Plot der Subgruppenanalyse von einer paclitaxelbasierten Kombination (ohne Gemcitabin) vs. Gemcitabin und Platin - Level 1

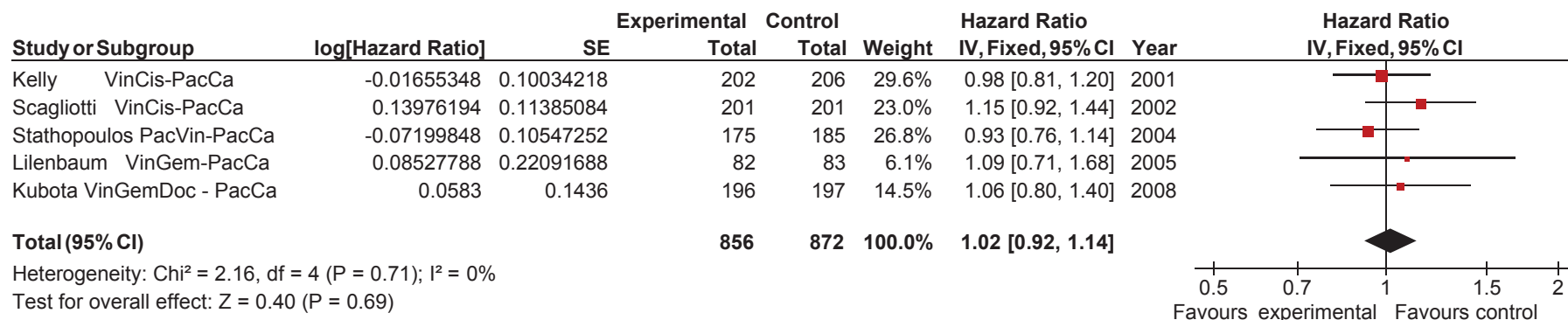


Abbildung A.11: Forest Plot der Meta-Analyse zu Vinkaalkaloide vs. Paclitaxel und Platin - Level 1 + 2

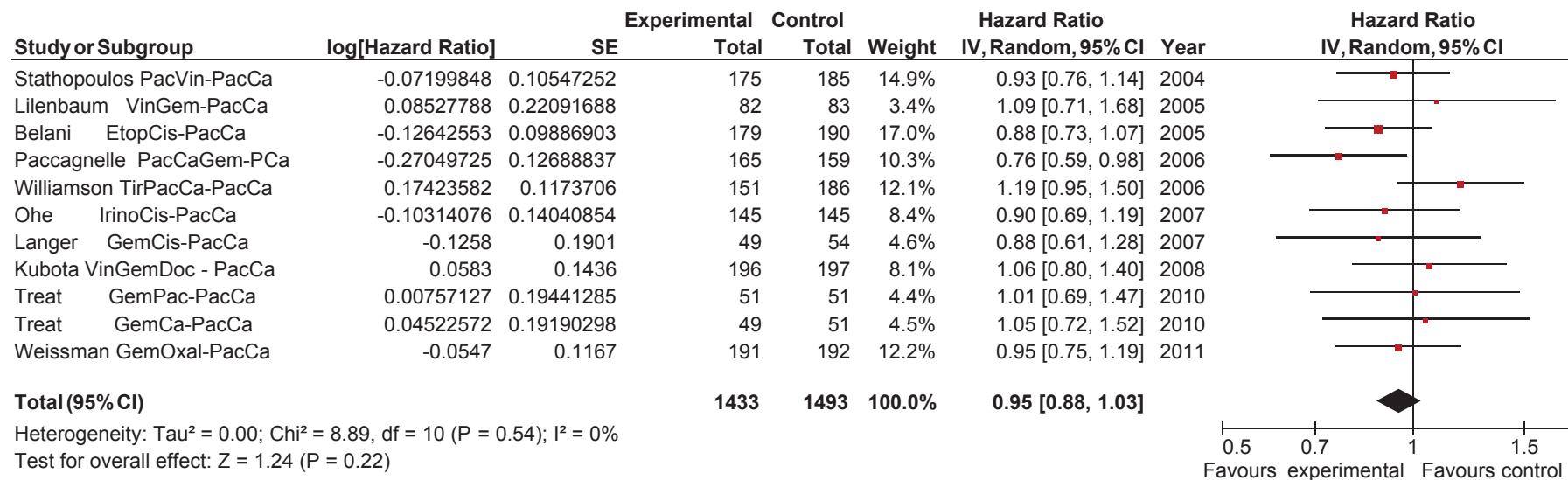


Abbildung A.12: Forest Plot der Meta-Analyse zu Chemotherapiekombinationen vs. Paclitaxel und Platin ab 2004 - Level 1 + 2

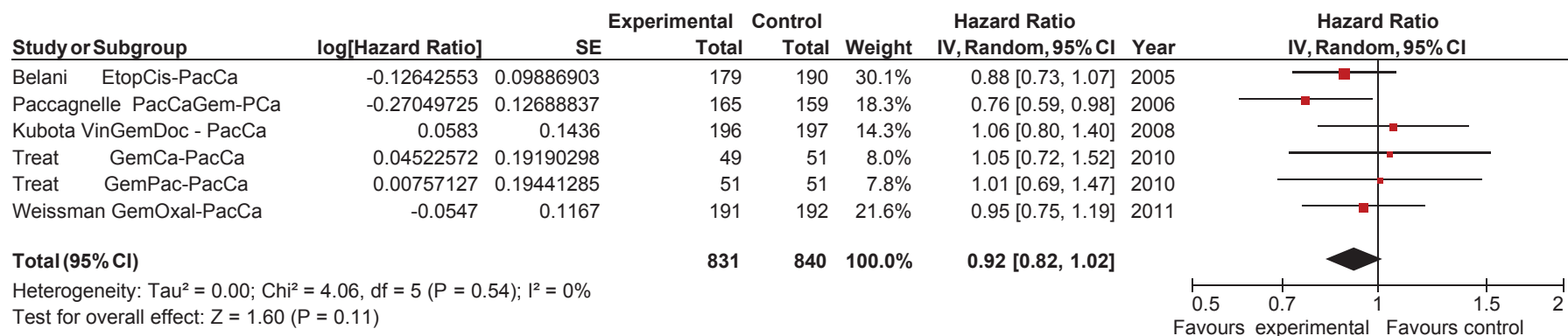


Abbildung A.13: Forest Plot der Meta-Analyse zu Chemotherapiekombinationen vs. Paclitaxel und Platin ab 2004 - Level 1

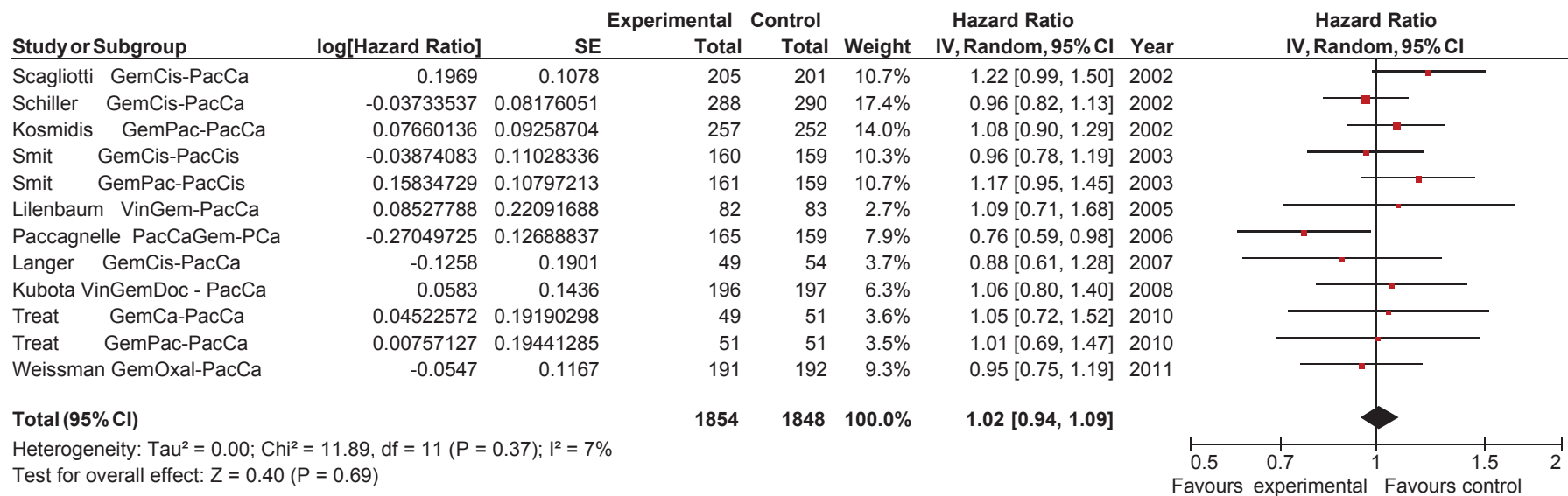


Abbildung A.14: Forest Plot der Meta-Analyse zu gemcitabinhaltigen Kombinationen vs. Paclitaxel und Platin - Level 1 + 2

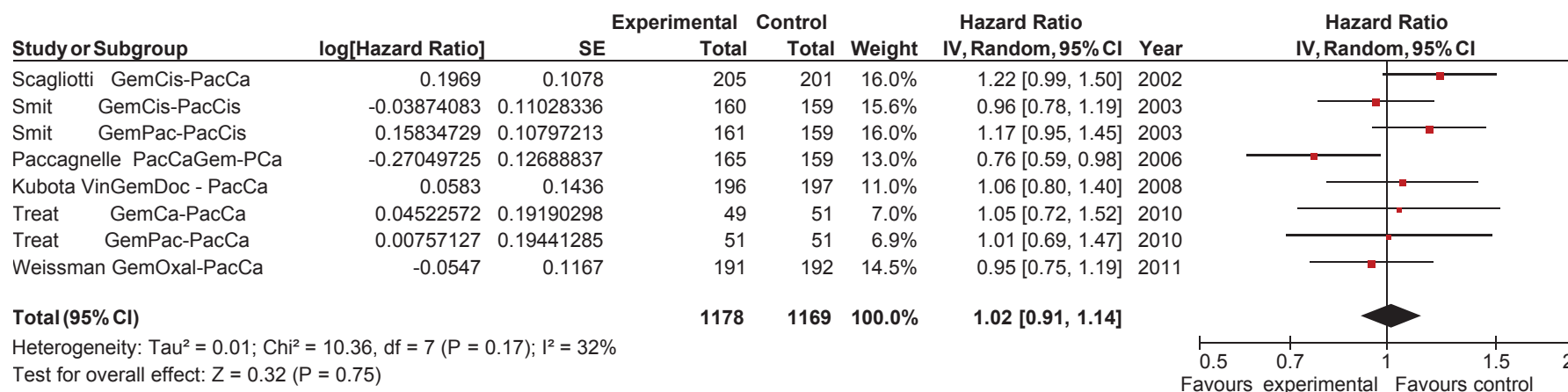


Abbildung A.15: Forest Plot der Meta-Analyse zu gemcitabinhaltigen Kombinationen vs. Paclitaxel und Platin - Level 1

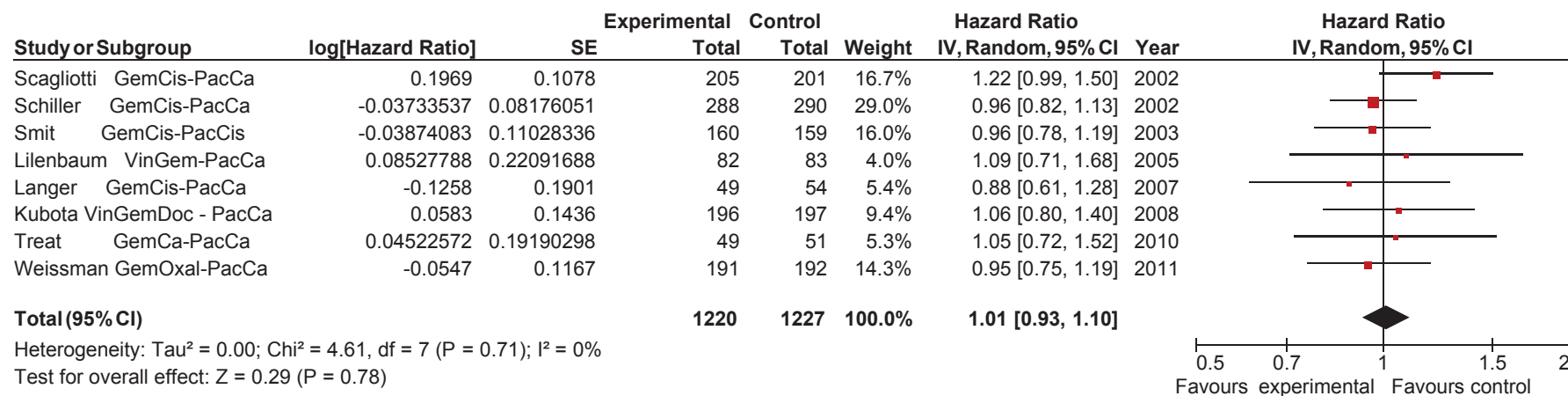


Abbildung A.16: Forest Plot der Meta-Analyse zu gemcitabinhaltigen Kombinationen (ohne Paclitaxel) vs. Paclitaxel und Platin - Level 1 + 2

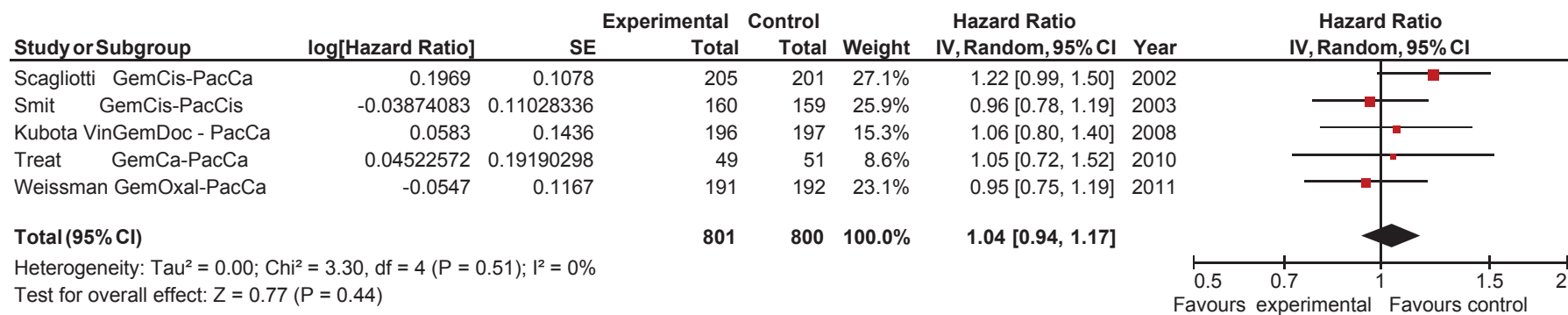


Abbildung A.17: Forest Plot der Meta-Analyse zu gemcitabinhaltigen Kombinationen (ohne Paclitaxel) vs. Paclitaxel und Platin - Level 1

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Adamkiewicz, Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Baumann, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Donner-Banzhoff, Eilers, Ellenrieder, Fendrich, Feuser, Gerdes, Görg, Gress, Grimm, Grundmann, Grzeschik, Hasilik, Hertl, Hoffmann, Holst, Hoyer, Jerrentrup, Jungclas, Kalder, Kann, Kill, Klose, Koolman, Kraft, Lang, Langer, Lenz, Lill, Lohoff, Maier, Maisch, Mittag, Moll, Moosdorf, Müller, Neubauer, Oertel, Olbert, Plant, Printz, Ramaswamy, Rausch, Renz, Richter, Röper, Rothmund, Ruchholtz, Seitz, Schäfer, Schmidt, Sitter, Steiniger, Stiletto, Teymoortash, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Wennemut, Werner, Westermann, Wulf, Zemlin, Ziring.

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Helmut Sitter für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung während meiner gesamten Doktorarbeit bedanken. Besonders für die vielen konstruktiven Diskussionen und die zeitnahe Durchsicht in der Korrekturphase.

Des Weiteren geht mein Dank an Herrn Prof. Dr. Gerd Göckenjan für die Durchsicht der Arbeit und seine sehr hilfreichen Anmerkungen.

Mein Dank gilt außerdem Frau Gstrein für ihre Unterstützung bei der Literaturbeschaffung.

An Timo Kiefer geht mein herzlicher Dank für seinen unermüdliche Hilfe in Computerfragen.

Bei Deborah Kiefer möchte ich mich für ihre Unterstützung bei der Korrektur von Rechtschreibung und Grammatik bedanken.

Fred Foster danke ich für seine Anregungen bei der Übersetzung ins Englische.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern Ernst und Doris Schmutz, meiner Oma Luise Klotz und meinem Onkel Otfried Klotz für ihre liebevolle Begleitung und vielfältige Unterstützung. Ohne sie wäre mein Studium und die Erstellung dieser Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel **„Überlebenszeitanalyse bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom - Meta-Analysen klinischer Studien zur Chemotherapie“** im Institut für Chirurgische Forschung unter Leitung von Prof. Dr. med. Matthias Ocker mit Unterstützung durch Priv.-Doz. Dr. Helmut Sitter ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt. Aus der vorliegenden Arbeit wurden Teilergebnisse auf den Chirurgischen Forschungstagen 2011 in Dresden vorgestellt.

Marburg, 16. April 2012,